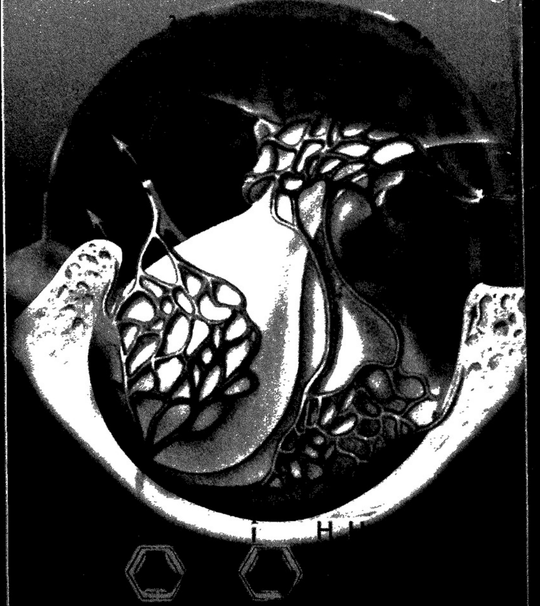
الهرمونات والغدد الصماء

دكتور / محمد حلمي سالم
دكتور / جمال الدين عبد الرحيم
دكتور / فرحات الدسوقى النوتى



الهرمونات والغدد الصماء

الأستاذ الدكتور/ محمد حلمى سالم
الأستاذ الدكتور/ جمال الدين عبد الرحيم
الأستاذ الدكتور/ فرحات الدسوقى النوتى

كلية الزراعة – جامعة الإسكندرية

توزيع منشأة المعارف بالإسكندرية
جلال حزى وشركاه

الطبعة الأولى
١٤٢٣هـ - ٢٠٠٢ م

بسم الله الرحمن الرحيم

مقدمة

ثبات البيئة الداخلية فى الكائن الحى يعتمد على التنسيق والتكامل بين جهازين رئيسيين فى الجسم هما الجهاز العصبى والجهاز الهرمونى (أو جهاز الغدد الصماء) . والتنظيم عن طريق الغدد الصماء يتم باستخدام رسل كيميائية تسمى الهرمونات التى تفرز مباشرة إلى الدم حيث تنقل إلى الأعضاء التى تتأثر بها .. وهذا التنظيم عادة ما يحتاج لوقت أطول للقيام بعمله مقارنة بعمل الجهاز العصبى. وعلم الغدد الصماء endocrinology علم حديث نسبيا عرف كعلم مستقل عن العلوم البيولوجية الأخرى فى بداية القرن العشرين . ومنذ ذلك التاريخ ظهر كم هائل من البحوث فى مجال الهرمونات وعلاقتها بالعمليات الفسيولوجية وبالأمراض التى تصيب الإنسان وغيره من الكائنات الحية . وصاحب ذلك إهتمام كبير بعلاقة الهرمونات بإنتاجية الحيوان الزراعى من اللحم واللبن بهدف رفع كفاءته الإنتاجية.

ويهتم هذا الكتاب باستعراض وإيضاح أهم الهرمونات المفرزة من غدد وأنسجة جسم الكائن الحى مع بيان دورها الحيوى وفعاليتها ومصيرها . وتشمل المناقشة أسس آليات التنظيم الهرمونى للعمليات الفسيولوجية على المستوى الخلوى والجزيئى . كما تناقش الإمكانيات المتاحة لاستخدام الهرمونات فى المجالات الطبية والإنتاجية . ويفيد هذا الكتاب الطالب الذى يدرس علم الغدد الصماء .. أو المتخصص فى مجال الطب البشرى أو البيطرى وفى المجال الزراعى .

ونود أن نتقدم بالشكر للإخوة والزملاء الذين ساندونا فى ظهور هذا المؤلف الذى نأمل أن يكون قد سد جزءا من النقص فى مجال مهم من مجالات المعرفة التى ما زالت المكتبة العربية فى حاجة إلى المزيد منه . وبالله التوفيق.

نوفمبر ٢٠٠١ المؤلفون

المحتويات

الباب الأول

علم الغدد ذات الإفراز الداخلى (الغدد الصماء)
Endocrinology

تنظم وظائف الجسم بواسطة جهازين رئيسيين وهما : الجهاز العصبى nervous system ، والجهاز الهرمونى hormonal system أى جهاز الغدد ذات الإفراز الداخلى (وهى غدد بدون قنوات). وتتعاون هذه الأجهزة وتتكامل لتنظيم وظائف الخلايا المختلفة . ويستخدم الجهاز العصبى إشارات كيميائية كهربائية electrochemical signals لإرسال التنبيهات واستقبال المعلومات من أعضاء الجسم الطرفية. أما الجهاز الهرمونى فيستخدم رسل كيميائية chemical messengers هى الهرمونات التى تفرز مباشرة "إلى الدم" حيث تنقل إلى الأعضاء الهدف target organs . وتوجد علاقة وثيقة بين كلا الجهازين الهرمونى والعصبى. وتعمل منطقة تحت المهاد hypothalamus بالمخ كحلقة وصل رئيسية بين كلا الجهازين .

ويختص الجهاز الهرمونى أساسا بتنظيم وظائف التمثيل الغذائى metabolism فى الجسم مثل معدلات التفاعلات الكيميائية فى الخلايا أو إنتقال المواد خلال أغشية الخلايا أو مظاهر أخرى لميتابوليزم الخلايا مثل النمو والإفراز . بعض الآثار الهرمونية تحدث فى ثوانى ، فى حين أن آثارا أخرى تحتاج إلى عدة أيام لتبدأ ثم يستمر الأثر لأسابيع أو شهور أو سنوات .

علم الغدد الصماء عرف كعلم مستقل عن العلوم البيولوجية الأخرى فى بداية القرن العشرين ، غير أن الأمراض الناتجة عن خلل فى الغدد الصماء فى الإنسان سجلها قدماء المصريين والهنود والصينيون واليونانيون القدماء . وفى العصور الوسطى كان للعلماء العرب والمسلمين دورا نشطا فى دراسة الطب ، وقام إبن سينا (٩٨٠-١٠٣٩ م) بكتابة الموسوعة الطبية التى شملت معلومات قيمة عن بعض المشاكل التناسلية فى الإنسان والحيوان . وأول هرمون أكتشف هو هرمون السكرتين **secretin** المفرز من الأمعاء الدقيقة (بواسطة بايلس وستارلنج Bayliss & Starling سنة ١٩٠٢) .. حيث وجدوا أن إضافة حامض فى الإثنى عشر بعد قطع الإتصال العصبى بها سبب تنشيط إفراز البيكربونات من البنكرياس . وحيث أن الإتصال العصبى بينهما غير موجود فقد

إستنتجوا أن الإستجابة هى إستجابة كيميائية. وعند تحضير مستخلص من الغشاء المخاطى للأمعاء وحقنه فى وريد حيوانات التجارب فإنه يسبب تنشيط إفراز البنكرياس ، وأعطى إسم "secretin" للمادة الفعالة فى هذا المستخلص . كلمة هرمون "hormone" أستخدمت فى عام ١٩٠٥ بواسطة ستارلنج وهى مشتقة من كلمة يونانية ومعناها منشط أو منبه . ورغم تلك التسمية فيجب التأكيد أنه ليست كل تأثيرات الهرمونات منشطة – حيث أن بعض هذه التأثيرات مثبطة inhibitory .. فمثلا هرمون الإنسولين يثبط تحلل الدهون فى النسيج الدهنى .

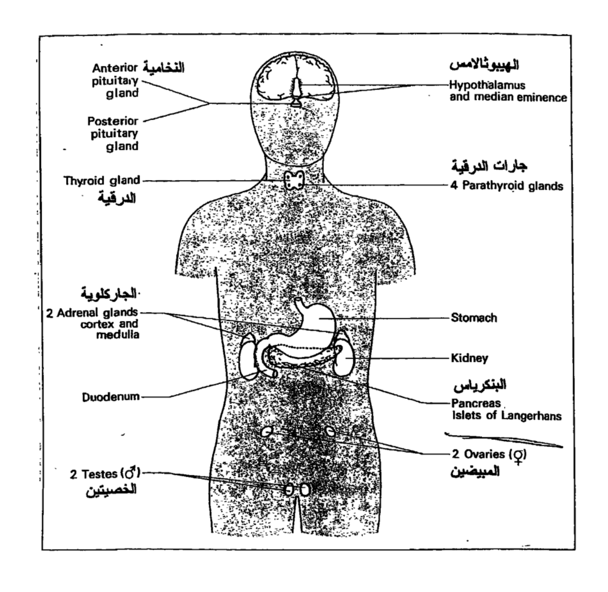
الغدد الصماء وهرموناتها

الجهاز الهرمونى يتكون من كل الغدد التى تسمى الغدد الصماء أو الغدد داخلية الإفراز endocrine glands (**شكل ١-١ ؛ جدول ١-١**) التى تفرز الهرمونات. والهرمونات رسل كيميائية تنقل "عن طريق الدم" من الغدد الصماء إلى الخلايا التى تؤثر عليها . والخلايا التى تتأثر بهرمون معين تسمى الخلايا الهدف target cells (أو الخلايا المستجيبة) لهذا الهرمون .

ويختلف الجهاز الهرمونى عن معظم أجهزة الجسم فى أن الغدد المختلفة التى تكونه ليست متصلة ببعضها اتصالا تشريحيا ، لكنها تكون مع بعضها جهازا وظيفيا. والهرمونات قد تفرز من غدد glands (النخامية والدرقية) ، أو من أعضاء organs (مثل القلب والكبد والكلية) ، أو من خلايا cells (فى جدر القناة الهضمية). وبعض الغدد الصماء لها صفة مؤقتة transient (مثل المشيمة placenta) . ويعتبر المخ (تحت المهاد) من أغنى مصادر الهرمونات. أحيانا تقوم غدة واحدة بإفراز عديد من الهرمونات ، كما فى النخامية والغدد الجار كلوية والمبيض . وأحيانا قد يفرز هرمون معين من أكثر من نوع من الغدد – فمثلا السوماتوستاتين somatostatin قد يفرز من البنكرياس أو من القناة الهضمية (هرمون) أو من الهيبوثالامس (هرمون عصبى) .

أنواع الرسل الكيميائية Chemical Messengers

تقسم الرسل الكيميائية التى يستخدمها الجسم فى توصيل المعلومات بين سائر أعضائه إلى عدة أنواع ، وتختلف هذه الأنواع تبعا لنوع الخلايا المفرزة وطريقة نقلها إلى الخلايا الهدف كما يلى (**شكل ١-٢**) :



شكل (١-١) : الغدد الصماء الرئيسية فى الإنسان.

جدول (١-١) : الغدد الصماء الرئيسية وهرموناتها .

إسم الغدة	الهرمون المفرز	تركيبه الكيميائى
الهيبوثالامس	**Releasing and inhibiting hormones** الهرمونات المحررة والمثبطة	Peptides
	Thyrotropin-releasing hormone (**TRH**)	
	Gonadotropin-releasing hormone (**GnRH**)	
	Corticotropin-releasing hormone (**CRH**)	
	Somatostatin (SS)	
	Somatocrinin	
	Prolactin-inhibiting factor (dopamine,**DA**)	Amine
النخامية		
أ. الفص الأمامى	Thyroid-stimulating hormone (**TSH**)	Glycoproteins
	Follicle-stimulating hormone (**FSH**)	
	Luteinizing hormone (**LH**)	
	Adrenocorticotropic hormone (**ACTH**)	Proteins
	Growth hormone (**GH**)	
	Prolactin (**PRL**)	
ب. الفص الأوسط	Melanocyte-stimulating hormone (**MSH**)	Peptide
جـ. الفص الخلفى	Vasopression (antidiuretic hormone, **ADH**)	Peptides
	Oxytocin	
الغدة الدرقية	Thyroxine (T_4); Triiodothyronine (T_3)	AA-derivatives
	Calcitonin	Peptide
الغدة الجاردرقية	Parathyroid hormone (**PTH**)	Peptide
الغدة الجاركلوية (الأدرينال)		
أ. قشرة الأدرينال	Aldosterone	Steroids
	Corisol; Corticosterone	
ب. نخاع الأدرينال	Epinephrine (**E**); Norepinephrine (**NE**)	Catecholamines
الغدد الجنسية		
أ. الخصية	Testosterone	Steroid
ب. المبيض	Esrtradiol (E_2) ; Progesterone	Steroids
	Inhibin	Peptide
جـ. المشيمة	Human chorionic gonadotropin (**HCG**)	Glycoprotein
	Human placental lactogen (**HPL**)	Protein
	Estrogens ; Progesterone	Steroids
البنكرياس	Insulin ; Glucagon ; Somatostatin (SS)	Proteins
المعدة	Gastrin	Peptide
الأمعاء الدقيقة	Secretin	Proteins
	Cholecystokinin (**CCK**)	

١. هرمون Hormone : مادة كيميائية عضوية تفرز من خلايا الغدد الصماء (أو من مجموعة خاصة من الخلايا) وتصل للعضو المستجيب "عن طريق الدم" (endocrine) .

٢. ناقل عصبى Neurotransmitter : مادة كيميائية تسمح بإتصال الخلايا العصبية ببعضها .. أو بإتصال الخلايا العصبية بالعضو الهدف (المستجيب). وتفرز من نهايات الأعصاب وتنقل عن طريق السائل بين الخلايا – وبعد أن تحدث آثارها يتم هدمها محليا أى لاتصل إلى الدم (neurocrine) .

٣. الهرمونات العصبية Neurohormones : تفرز من خلايا عصبية لكن تدخل إلى الدم وتذهب عن طريق الدم إلى خلايا بعيدة وتؤثر عليها (-neuro) (neuroendocrine) hormone.

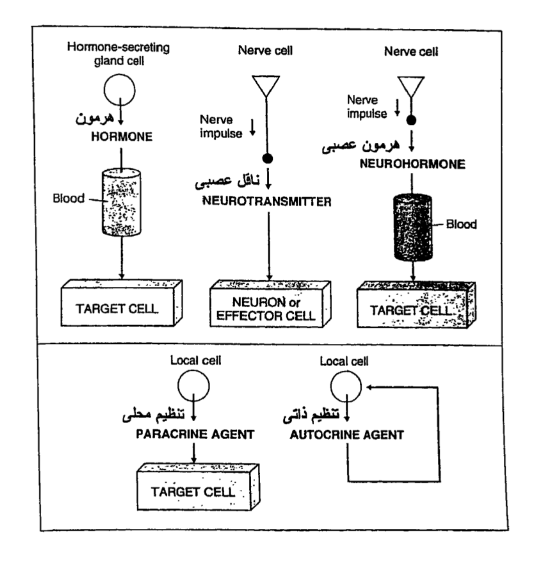
٤. Paracrine Agent (تعمل على خلايا قريبة من مكان إنتاجها) :
وهذه تخلق وتفرز عند التنبيه إلى السائل بين الخلايا ومنه تنتشر إلى الخلايا المجاورة وتؤثر عليها . ويحدث لها هدم سريع بواسطة أنزيمات محلية ، ولا تذهب إلى الدم. وقد تسمى هرمونات موضعية .

٥. عامل تنظيم ذاتى Autocrine Agent : ليست إشارات بين الخلايا ولكنها رسل كيميائية محلية تفرز بواسطة خلية إلى السائل بين الخلايا .. ثم تعود وتؤثر على "نفس الخلية" التى أفرزتها .

وتجدر الإشارة إلى أن الرسول الكيميائى قد يختلف تصنيفه بإختلاف مكان إفرازه. فمثلا النورإبنفرين (NE) norepinephrine قد يفرز من نهايات الأعصاب السمبثاوية حيث يتم هدمه فى مكان الإفراز ولا يذهب إلى الدم وفى هذه الحالة يعتبر "ناقل عصبى" – وقد يفرز من نخاع الغدة الجاركلوية (خلايا عصبية متحورة) وفى هذه الحالة ينقل عن طريق الدم إلى أماكن أخرى فى الجسم ولذا يعتبر "هرمون عصبى" .

٦. الفيرمونات Pheromones : كما سبق فإن الهرمونات تعمل داخل الحيوان الذى ينتجها . لكن توجد أيضا رسل كيميائية "خارجية الإفراز" تنقل المعلومات بين الأفراد . وإسم فيرمون يشير إلى مادة كيميائية تتحرر من حيوان والتى تسبب تغيرات معينة فى سلوك حيوان مستقبل لهذا المركب (إستقبال كيميائى chemoreception) . وهذا التواصل الكيميائى يعمل "داخل النوع الواحد" . وتلعب

الفيرمونات دورا هاما فى الحشرات واللافقريات الأخرى ، ولها أدوار أقل أهميـــة فـــى بعض الثدييات .



شكل (١-٢) : بعض أنواع الرسل الكيميائية.

بعض الرسل الكيميائية الأخرى تسمى شـــبيهات الـــهرمونات **parahormones** وهذه لا تنتقل عادة إلى أعضاء هدف بعيدة وتأثيرها يشمل الخلايا القريبة مــــن مكـــان إنتاجها أو الخلايا المنتجة لها . وتشمل : البروستاجلاندينات prostaglandins والتـــى تفرزها أنسجة عديدة لها تأثيرات هامة فى تنظيم التناســـل ؛ والهســـتامين hi stamine الذى يؤثر على إنقباض العضلات الملساء .

الطبيعة الكيميائية للهرمونات Chemical Nature of Hormones

تقع الهرمونات والرسل الكيميائية تحت عدة مجموعات مختلفة .

١. الـــهرمونات الببتيديـــة والبروتينيـــة Peptide and Protein Hormones : وهذه قد تكون صغيرة الحجم (ببتيد) مثل الهرمون المنبـــه لإفـــراز الثيروتروبين TRH الذى يتكون من ٣ أحماض أمينية، أو كبيرة الحجم (بروتين) مثـــل هرمون النمو وهرمون البرولاكتين التى تحتوى على أكثر من ١٠٠ حمـــض أمينـــى . والهرمونات الببتيدية قد تتكون من سلسلة طولية linear chain مثـــل ACTH أو قـــد تحتوى على حلقة نتيجة تكوين روابط ثنائية الكبريت disulfide bonds مثل هرمـــون الأكسيتوسين oxytocin . وبعض الهرمونات كبيرة الحجم قد تتكون من سلسلتين مثـــل الإنسولين. وبعض الهرمونات البروتينية (مثل TSH, LH, FSH) يقترن بها واحـــد أو أكثر من جزئ الكربوهيدرات (glycoproteins) .

٢. الهرمونات الإستيرويدية Steroid Hormones : وهى مشـــتقة مـــن الكوليسترول (٢٧ ذرة كربون 27-C) ، وتنتج بواسطة الأنسجة المنتجة للإســـتيرويدات فى قشرة الغدة الجاركلوية (وتحتوى على 21-C) والغدد الجنسية . وهرمونـــات الغـــدد الجنســـية gonads تشمل هرمون التستسترون testosterone (19-C)من الخصيـــة– وهرمونات الإستراديول estradiol (18-C) والبروجسترون progesterone (21-C) من المبيض والمشيمة .

٣.الهرمونات الأمينية Amines : وهذه تشمل :

(أ)هرمونات الغدة الدرقية Thyroid Hormones – وهـــى مشـــتقة مـــن الحمض الأمينى التيروسين tyrosine ، حيث يتم ربط جزيئين مـــن التيروســـين بعـــد إضافة اليود لهما . وتشمل هرمونات الثيروكسين (T_4) والثيرونين ثلاثى اليود(T_3).

(ب)**النواقلات العصبية Neurotransmitters** (شكل ١-٣) – النواقلات العصبيـة الرئيسية هى النورإبنفرين والدوبامين (dopamine) وهى مشتقة من الحمض الأمينـــى تيروسين ، والسيروتونيـــن (5-hydroxytryptamine أو ٥HT-) وهى مشـــتقة مـــن الحمض الأمينى تربتوفان . ومن النواقلات العصبية الرئيسية كذلـــك الأســـيتيل كوليـــن acetylcholine لكنه لا يتبع مجموعة الأمين .

Acetylcholine
الأسيتيل كولين

Dopomine
الدوبامين

Serotonin
السيروتونين

شكل (١-٣) : بعض النواقلات العصبية.

٤.**الفيرمونات Pheromones** : وهى رسل كيميائية تفرز من غدد خارجيـة الإفراز exocrine وهى كحوليات أليفاتية aliphatic أو حلقية . وهى عادة طيارة تنقل عن طريق الريح، وبعضها تنقل عن طريق الماء (محبة للماء hydrophilic).

تخليق الهرمونات Hormone Synthesis

١.**الهرمونات الببتيدية** : تخليق الـــهرمونات الببتيديـــة يبـــدأ بنســـخ الجيـــن (transcription) ثم يستمر فى ترجمة m-RNA (translation) ، وينتهى بتحـــورات ما بعد الترجمة فى الهرمون الببتيدى أو البروتينى. وتخرج m-RNA من النـــواة بعـــد نسخها على جزئ DNA فى الجين ، وتتم الترجمة على الريبوســـومات فـــى الشـــبكة الإندوبلازمية الخشنة rough endoplasmic reticulum (RER) . وينتقل الـــبروتين (الهرمون) المتكون حديثا إلى جهاز جولجى Golgi apparatus حيـــث يحـــدث بـــه تحورات (تضاف له كبريتات sulfates أو جزيئات من الكربوهيدرات) وتغلـــف فـــى

حويصلات مفرزة secretory vesicles (شكل ١-٤) . وتخرج الحويصلات المحتوية على الهرمون (وربما تحتوى على مركبات أخرى مثل الإنزيمات المحللة للبروتين) من الأكياس النهائية فى جهاز جولجى وتتحرك إلى غشاء الخلية. ويلتحم غشاء الحويصلات مع غشاء الخلية ثم تفرز حبيبات الهرمون بواسطة الطرد الخلوى exocytosis، ويمر الهرمون إلى الدم خلال ثقوب الشعيرات الدموية المحيطة . وتقوم الليسوزومات lysosomes بإزالة الحويصلات المفرزة الغير مرغوب فيها .

أما الببتيدات العصبية **neuropeptides** مثل الأكسيتوسين oxytocin ، والفازوبرسين vasopressin فتخلق على الريبوسومات فى أجسام الخلايا العصبية .. وتنتقل داخل حويصلات لمسافات بعيدة إلى نهايات المحاور فى النخامية الخلفية لتخزينها .

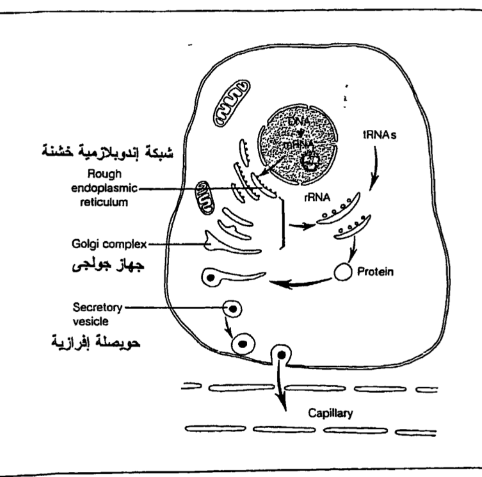
٢. الهرمونات الإستيرويدية : تخلق الهرمونات الإستيرويدية داخل الشبكة الإندوبلازمية الملساء smooth ER (SER) – وتتميز الخلايا المفرزة للإستيرويدات بوجود كميات كبيرة من SER بها (شكل ١-٥) . وقبل تخليق الهرمونات الإستيرويدية يدخل الكوليسترول إلى الخلية ويخزن فى صورة إسترات الكوليسترول cholesterol esters فى القطرات الدهنية الصغيرة لحين الحاجة إليه. ويتحرك الكوليسترول (27-C) إلى الميتوكوندريا حيث يتحول إلى البرجنينولون pregnenolone (21-C) الذى ينتقل إلى الشبكة الإندوبلازمية الملساء المحيطة حيث يتحول بواسطة سلسلة من التفاعلات إلى الهرمون الإستيرويدى المطلوب .

٣. هرمونات الدرقية : تخلق هذه الهرمونات بإضافة اليود إلى مركبات بروتينية (الثيروجلوبيولين .. وهو بروتين موجود داخل تجاويف حويصلات الغدة) . وتؤخذ هذه الهرمونات المرتبطة ببروتين الثيروجلوبيولين بواسطة الخلايا الطلائية المحيطة بتجاويف الحويصلات فى الغدة الدرقية .. وذلك عن طريق الدخول الخلوى endocytosis، حيث يحدث تحلل للبروتين بواسطة الأنزيمات المحللة للبروتين. وتتحرر هرمونات T_3 و T_4 قبل إفرازها فى الدم .

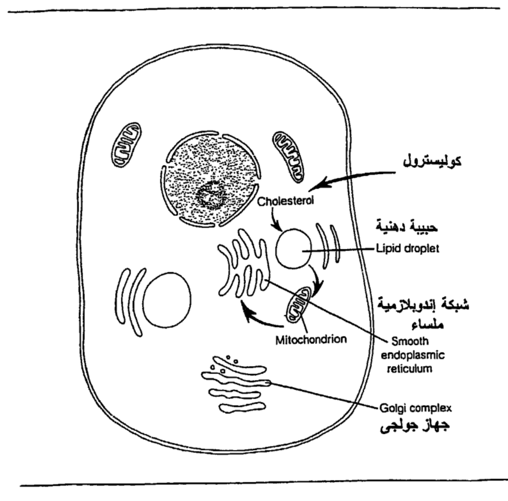
بادئ الهرمون Prohormone (s)

تخليق العديد من الهرمونات الببتيدية تحدث فى عدة خطوات. فمثلا يخلق هرمون الإنسولين فى خلايا بيتا (β) بجزر لانجرهانز فى البنكرياس على الشبكة الإندوبلازمية

الخشنة لتكون أولا بادئ بادئ الإنســولين preproinsulin وزنــه الجزيئــى ١١,٥٠٠ والذى يفصل منه عدد من الأحماض الأمينية عند النهاية الكربوكســيلية C-terminal لتكوين بادئ الإنسولين proinsulin وزنه الجزيئى ٩,٠٠٠ . وفــى جــهاز جولجــى يتحول بادئ الإنسولين إلى أنسولين (وزنه الجزيئى فى الإنسان حوالــى ٥,٨٠٠) وذلــك بفصل حوالى ٣١ حمض أمينى من الجزئ . كذلك قد يتحول بروتين الأنجيوتنســينوجين angiotensinogen الموجود فى الدم والناتج من الكبد إنزيميا إلى ببتيد أصغــر هــو أنجيوتنسين-١ angiotensin I ، والذى يتحول بالتالى إنزيميا إلى الـــهرمون النشــط أنجيوتنسين-٢ angiotensin II.



شكل (١-٤):الخواص السيتولوجية للخلايا المخلقة للهرمونات الببتيدية/البروتينية.



شكل (١-٥) : الخواص السيتولوجية للخلايا المخلقة للهرمونات الإستيرويدية.

وقد تعمل بعض الإستيرويدات كبادئ الهرمون لإنتاج هرمونات إستيرويدية أخرى . فمثلا تحتوى بعض الخلايا على إنزيم 5α-reductase الذى يحول التستستيرون testosterone (T) إلى dihydrotestosterone (DHT) وهو الجزئ الفعال لتنشيط هذه الخلايا . كذلك يتحول التستستيرون فى بعض خلايا المخ (حيث يحدث له aromatization فى الحلقة A) إلى إستراديول وهو الإستيرويد النشط بيولوجيا على هذه الخلايا .

تنظيم الإفراز الهرمونى Regulation of Hormone Secretion

الهرمونات تنظم العديد من العمليات الفسيولوجية بالجسم ولذا يلزم تنظيـــم كميـــة الهرمون المفرزة من الغدة الصماء . ويعتمد هذا التنظيم على عدة طرق بحيث أن إفراز الهرمون الواحد قد يخضع لطريقة واحدة أو أكثر حتى يتم إفرازه بالقدر اللازم. وأهـــم هذه الطرق هى :

١.دور بعض مكونات الدم:

(أ) **الهرمونات** عادة تنشط أو تثبط إفراز هرمونات أخرى من غدد أخرى . فمثلا هرمونات النخامية الأمامية TSH و (LH , FSH) و ACTH تنشط الخلايا الهدف فى غدد الدرقية والغدد الجنسية وقشرة الغدة الجاركلوية لإفراز هرموناتها . بجـــانب ذلـــك يُنظم إفراز هرمونات النخامية عـــن طريـــق "التغذيـــة الرجعيـــة الســـالبة negative feedback" .. أى أن هرمونات الغدد الهدف تؤثر على تحت المهاد والنخامية لتثبيـــط إفراز هرمونات النخامية . وفى بعض الحالات يُنظم الإفـــراز عـــن طريـــق "التغذيـــة الرجعية الموجبة positive feedback" .

(ب) **العناصر الغذائية والأيونات الغير عضوية** تقوم أيضـــا بتنظيـــم إفـــراز الهرمونات من بعض الخلايا. فمثلا مستوى الكالسيوم فى الدم ينظم إفراز هرمون غـــدة جارة الدرقية (الباراثرمون) وهرمون الكالسيتونين . كذلك مستوى الجلوكوز فـــى الـــدم ينظم إفراز هرمونى الإنسولين والجلوكاجون من البنكرياس .

العوامل التى تنظم إفراز الخلايا (سواء أكانت هرمونات أو عناصر غذائية) ترتبـــط مع مستقبلات receptors فى الخلايا المفـــرزة. وإرتبـــاط الـــهرمونات مـــع بعـــض المستقبلات فى غشاء الخلية ينتج عنه "إزالة إستقطاب الغشاء depolarization" وهـــذا يؤدى إلى تنشيط دخول أيونات الكالسيوم إلى الخلايـــا ممـــا يســـبب الطـــرد الخلـــوى للحويصلات المفرزة . وهناك بعض الرسل الكيميائية التى قد تثبط إفراز الخلايا وهـــذه يتوسط آثارها "زيادة الإستقطاب hyperpolarization" لغشاء الخلية. والتغيرات فـــى إفراز الخلايا تتناسب عموما مع التغيرات فى مستوى النيوكليوتيدات الحلقية أو الرســـل الثانوية الأخرى داخل الخلايا – فزيادة الإفراز يصاحبه عادة إرتفاع مســـتوى cyclic AMP داخل الخلايا .. فى حين أن تثبيط الإفراز يصاحبه إنخفـــاض مســـتوىcyclic AMP وإرتفاع مستوى cyclic GMP .

٢. التنظيم العصبى Neural Control : وهذا التنظيم قد يكون بصورة مباشرة كما فى حالة نخاع الغدة الجاركلوية (الأدرينال) حيث أن تنبيه الأعصاب المغذية لها (عصب سمبثاوى قبل العقدى preganglionic) يؤدى إلى إفراز هرمون الإبنفرين.

والتنظيم العصبى قد يكون بطريقة غير مباشرة تتضمن إشتراك منطقة الهيبوثالامس (تحت المهاد) . فمثلا إنخفاض درجة حرارة البيئة المحيطة فى الشتاء يؤدى إلى تنبيه الهيبوثالامس لإفراز TRH الذى يشجع إفراز TSH من النخامية ، والذى يعمل على تنبيه الغدة الدرقية لإفراز هرمونى T_3 و T_4 اللازمين لزيادة توليد الحرارة فى الجسم . مثال آخر لهذا التنظيم يحدث عند تلقيح الأرانب حيث يؤدى إلى تنشيط إفراز GnRH من الهيبوثالامس وبالتالى LH من النخامية ، والذى يتبعه حدوث عملية التبويض .

٣. التنظيم الوراثى Genetic Control : يخضع إفراز الهرمونات لسيطرة التركيب الوراثى للحيوان . فالصفات الظاهرية للحيوان هى نتيجة للشفرة الوراثية الموجودة بالأحماض النووية (DNA) فى الجينات . ولقد تمكن الباحثون عن طريق الإنتخاب لمعدل النمو وحجم الجسم النهائى فى الخنازير من إنتاج سلالتين بعد عدة أجيال إحداهما سريعة النمو كبيرة الحجم والأخرى بطيئة النمو صغيرة الحجم . ولقد وجد أن أفراد السلالة كبيرة الحجم تحتوى غددها النخامية على تركيز عالى من هرمون النمو بعكس السلالة صغيرة الحجم . أى أن الإنتخاب لسرعة النمو والحجم الكبير هو فى الحقيقة إنتخاب لكمية هرمون النمو التى ينتجها الحيوان ، وأن الطريقة التى تعبر بها الجينات عن نفسها يكون من خلال التأثير على كمية هرمون النمو التى تنتجها الغدة النخامية وبالتالى تتحكم فى حجم الحيوان .

الهرمونات فى الدم وهدم الهرمونات

الهرمونات الإستيرويدية وهرمونات الدرقية توجد فى الدم مرتبطة ببروتينات ، أما الهرمونات الببتيدية فتوجد فى الدم فى صورة حرة . ويجب هدم الهرمونات بإستمرار حتى يمكن إيقاف استمرار أثرها على الخلايا الهدف .

١. الهرمونات الببتيدية : يحدث هدمها أساسا فى الكبد والكلية . وبعض الهرمونات قد يحدث لها هدم إنزيمى عند مكان تأثيرها "المستقبلات" فقد يحدث دخول المستقبلات مع الهرمون إلى داخل الخلية حيث يحدث هدم إنزيمى للببتيدات . وفى حالة هرمون الإنسولين يعمل إنزيم إنسوليناز insulinase على هدمه عن طريق إختزال الروابط ثنائية الكبريت بين السلسلتين فى الهرمون ويفصل الهرمون إلى سلسلتين منفردتين .

٢. الهرمونات الإستيرويدية وهرمونات الدرقية : إرتباط هذه الهرمونات ببروتينات البلازما يسهل عملية نقلها فى الدم ويبطئ هدمها ويحمى الجزيئات الصغيرة من الفقد عن طريق الكلية. وهذه البروتينات الرابطة تخلق فى الكبد تحت تأثير هرمونى.

ويحدث فى الكبد إقتران conjugation لهرمونات قشرة الغدة الجاركلوية (الأدرينال) والغدد الجنسية مع الكبريتات sulphates وحامض الجلوكيورونك glucuronic acid ، وهذا يحول الهرمونات إلى صور غير نشطة وكذلك يجعلها أكثر ذوبانا فى الماء مما يسهل إخراجها فى البول . وقد تفرز بعض أملاح الجلوكيورونيدات فى أملاح الصفراء أو قد يعاد إمتصاصها فى الدم . هرمونات T_4 و T_3 يحدث لها إزالة اليود deiodination فى العديد من الأنسجة لإعادة إستخدامه.

٣. كاتيكول أمينات (CA) الأدرينال والناقلات العصبية : كاتيكولات الأمين الموجودة فى الدم يتم هدمها أساسا فى الكبد عن طريق إضافة مُجموعة ميثيل methylation بواسطة إنزيم O-methyl transferase (OMT) ، أو نزع مجموعة أمين oxidative deamination بواسطة إنزيم مونو أمين أكسيديز monoamine oxidase (MAO) . أما كاتيكولات الأمين المفرزة من نهايات الأعصاب السمبثاوية فينتهى أثرها بسرعة عند التشابك العصبى synapse بواسطة تأثيرات إنزيمية أو بعمليات أخرى. كذلك فإن الأسيتيل كولين acetylcholine المفرز عند التشابك العصبى ينفصل إلى كولين choline وخلات acetate بواسطة إنزيم acetylcholine-esterase .

وظائف الهرمونات Functions of Hormones

تنظم الهرمونات نشاط كل خلايا الجسم تقريبا . ومن أمثلة الأدوار التى تلعبها الهرمونات ما يلى :

١. النمو والتطور Growth and Development : تساهم معظم الهرمونات فى هذا العمل. ومن أمثلة ذلك دور هرمون النمو فى تنشيط النمو العام للجسم ؛ ودور هرمون الثيروكسين على نمو الجسم ونضج الجهاز العصبى المركزى وتحور يرقات الضفادع إلى ضفادع بالغة ؛ ودور الهرمونات الجنسية على نمو وتطور الجهاز التناسلى وتخليق الجاميطات أى البويضات والحيوانات المنوية .

٢. التوازن الداخلى Homeostasis : ويعنى المحافظة على ثبات الظروف البيئية الداخلية للجسم مثل حجم السوائل خارج الخلايا ؛ ضغط الدم ؛ محتوى الإلكتروليتات فى سوائل الجسم ؛ مستوى أيونات الكالسيوم والفوسفور بالبلازما ؛ مستوى السكر فى الدم ؛ كذلك المحافظة على العظام والعضلات ومخزون الدهن فى الجسم . كما تؤثر الهرمونات على العمليات الميتابوليزمية (بناء anabolism أو هدم catabolism) فى معظم خلايا الجسم – فتخليق وهدم الكربوهيدرات والدهون والبروتين تُنظم بواسطة الهرمونات لمقابلة حاجة الجسم للطاقة أو النمو .

٣. تكامل الأحداث الفسيولوجية (Integration) : ويساهم فيها الجهاز العصبى مع الهرمونات – كما يحدث فى حالة إنزال اللبن milk let-down فى الأبقار، وعملية التبويض فى الأرانب .

٤. سلوك الحيوان Animal Behavior : السلوك الجنسى وسلوك الأمومة يتحكم فيها الهرمونات الجنسية وهرمونات النخامية (الأوكسيتوسين oxytocin) . وسلوك الجماعة (التجمع) group behavior قد يتأثر بإفراز رسل كيميائية (فيرمونات) فى البيئة الخارجية .

إختلال النظام الهرمونى Endocrine Disorders

تحدث الإختلالات الهرمونية نتيجة ثلاثة أسباب رئيسية :

١.نقص الهرمون **Hormone Deficiency** : فشل غدة أو نسيج فى إفراز هرمونات كافية قد يؤدى إلى نتائج قاتلة ، فمثلا غياب هرمون الإنسولين يحدث زيادة سكر الدم ونزول السكر فى البول وقد يحدث للمريض إغماء coma قد يؤدى إلى الوفاة. نقص هرمون الباراثيرويد يؤدى إلى نقص كالسيوم الدم وتقلصات وربما الوفاة . كذلك فشل إفراز هرمون ADH يؤدى إلى مرض البول المائى diabetes insipidus وفقد الماء بشدة من الجسم وجفاف .

ونقص إفراز الهرمون قد يحدث نتيجة عدة أسباب . فمثلا عدم مقدرة قشرة الأدرينال على إفراز الكورتيزول (مرض أديسون Addison's disease) قد يحدث عند تدمير قشرة الأدرينال نتيجة إصابة مرضية ، أو فشل النخامية فى إفراز ACTH ، أو فشل الهيبوثالامس فى إفراز CRH . كذلك فإن مرض البول المائى قد يحدث نتيجة نقص تكوين وإفراز الهرمون المضاد للتبول ADH ، أو فشل الكلية فى الإستجابة لهرمون ADH .

٢.زيادة إفراز الهرمون **Hormone Excess** : زيادة إنتاج وإفراز الهرمون قد يؤدى إلى المرض وربما الوفاة. فمثلا زيادة إفراز الكورتيزول cortisol (Cushing's syndrome) يسبب تغيرات فى ميتابوليزم الكربوهيدرات والدهون والبروتين – ويؤدى عادة إلى زيادة سكر الدم وإنهاك β-cells فى البنكرياس (نتيجة زيادة إنتاج وإفراز الإنسولين) وحدوث مرض البول السكرى . كذلك زيادة إفراز هرمون الألدوستيرون aldosterone قد يؤدى إلى زيادة ضغط الدم hypertension بسبب زيادة مستوى Na^+ فى الدم وبالتالى زيادة حجم الدم . والعديد من الأمراض المسببة لزيادة إفراز الهرمون تحدث نتيجة أورام neoplasms منتجة لكمية كبيرة من الهرمون .

٣. عدم الإستجابة للهرمون **Hormone Resistance** : قد تحدث الإختلالات الهرمونية نتيجة عديد من التغيرات التى لها علاقة بارتباط الهرمون مع الخلية الهدف . فمثلا قد يتغير "تركيب الهرمون" الببتيدى نتيجة طفرة mutation فى الجين الخاص بتكوين الهرمون . وقد يحدث "فقد المستقبلات" لهرمون التستسترون فى الخلايا الهدف – وينتج عن ذلك (فى الذكور) تشكُّل الجسم فى إتجاه الجسم الأنثوى .

الباب الثانى

آليات عمل الهرمونات

Mechanisms of Hormone Action

المستقبلات الخلوية وعمل الهرمون

الهرمون لا يؤثر على كل خلايا الجسم لكنه يؤثر على نسيج أو أنسجة هدف target tissues خاصة به . وتوجد مكونات جزيئية فى الخلية تسمى **المستقبلات Receptors** التى تسبب التخصص فى ارتباط الهرمون مع الخلية .. أى توفر الطريقة التى تتفاعل بها الهرمونات مع الخلايا . والمستقبلات قد توجد كمكونات من غشاء الخلية أو فى السيتوبلازم أو النواة . وتحتوى كل خلية على مئات أو آلاف من المستقبلات تغطى سطح الخلية. ولا تحتوى الخلايا على مستقبلات لكل الهرمونات لكن تحتوى على عدد محدود من المستقبلات المختلفة . وبعض الهرمونات تنشط عديدا من الأنسجة مما يشير إلى أن كل هذه الأنسجة المختلفة تحتوى على مستقبلات لهذا الهرمون – فمثلا هرمون الإنسولين ينشط أخذ الجلوكوز بواسطة خلايا الكبد والخلايا الدهنية وبعض خلايا العضلات . وقد ترتبط بعض العقاقير drugs مع مستقبلات الهرمونات حيث تعمل كمؤديات agonists أو مضادات antagonists .

والمستقبلات تميز الإختلافات فى تركيب الهرمونات وينتج عن ذلك تخصص المستقبل receptor specificity . فهرمونى النورإبنفرين NE والإبنفرين E متقاربة فى التركيب – لكن النورإبنفرين يفضل الإرتباط مع أنواع معينة من المستقبلات الأدرينرجية adrenergic receptors (AR) ، فى حين أن الإبنفرين يفضل الإرتباط مع أنواع أخرى من AR .

أولا: مستقبلات الهرمون فى غشاء الخلية (Plasma Membrane)

باستثناء الهرمونات الإستيرويدية وهرمونات الدرقية فإن الهرمونات الأخرى تنشط الخلايا بالإرتباط أولا مع مسقبلات خاصة على غشاء الخلية. هذا الإرتباط مع المستقبل ينتج عنه "نقل الإشارة transduction" إلى الجانب الآخر من غشاء الخلية (ناحية السيتوبلازم) حيث يوجد إنزيمى الأدينيل سيكلاز **adenylate cyclase**

(AC) أو الجوانيل سيكلاز (GC) **guanylate cyclase** التـى تنشـط تكويـن الأدينوزين أحادى الفوسفات الحلقى cyclic AMP أو الجوانوزين أحادى الفوسـفات الحلقى cyclic GMP على التوالى. وهذه المستقبلات فى الغشاء عبارة عن بروتيـن كبير يحتوى على كربوهيدرات (glycoprotein) ولها قابلية كبـيرة للإرتبـاط مـع هرمون معين – مثل مستقبلات الإنسولين و LH و FSH و TSH . وتقع مسـتقبلات الهرمونات الببتيدية على السطح الخارجى لغشاء الخلايا الهدف . فمثـلا عنـد ربـط ACTH مع حبيبات السيفاروز sepharose (وهى حبيبـات كربوهيدراتيـة كبـيرة الحجم) بحيث لا يمكن دخول الهرمون إلى الخلية فإنه تستمر مقدرتـه علـى تنشـيط تكوين هرمونات قشرة الأدرينال التى يتوسطها تكوين cyclic AMP.

١. **تنظيم عدد المستقبلات:** المستقبلات ليست مكونات ثابتة فى غشاء الخليـة ، فعددها متغير بإستمرار تبعا لمرحلة تطور وتشكل الخلية. لذا فالخلية قد تصبح أكـثر أو أقل إستجابة لهرمون معين تبعا لمرحلتها من التطور والتشكل. والخلايا قـد تفقـد مقدرتها على الإستجابة لهرمون معين فى حين تتمكن من الإستجابة لهرمون آخر ربما بسبب فقد وكسب مستقبلات بالغشاء .

وتنظم الهرمونات عدد مستقبلاتها ذاتيا **homospecific** أو قـد تنظـم عـدد مستقبلات **الهرمونات الأخرى heterospecific**. "والتنظيم الذاتى" للمستقبل كثيرا ما يكون "سلبيا down-regulation" (أى تنظيم إلى أسفل أو نقـص العـدد) – أى أن نقص الهرمون غالبا ما يصاحبه زيادة عدد مسـتقبلات الـهرمون وبالتـالى زيـادة الحساسية للهرمون المفتقد .. وبالعكس فإن تعرض الخلايا لمسـتويات عاليـة مـن الهرمون قد ينتج عنه نقص مستقبلات الهرمون فى الأنسجة الهدف. ومن أمثلة ذلـك فإن بعض الأفراد البدينة obese يحتوى دمهم على تركيزات عالية مـن الإنسـولين بالرغم من أن مستوى السكر فى الدم طبيعى .. أى أن خلايا هؤلاء الأفـراد البدينـة تحتوى على أعداد قليلة من مستقبلات الإنسولين (نتيجة زيادة تركيزه فى الدم). لكـن عند إنقاص تناولهم للطعام الذى يسبب خفض مستوى الجلوكوز فى الـدم (وبالتـالى مستوى الإنسولين) فإن خلايا أجسامهم تتمكن من ربط كميات أكبر مـن الإنسـولين نتيجة زيادة عدد المستقبلات .

أما " تنظيم مستقبلات الهرمونات الأخرى heterospecific " فيمثله ما يحـدث على الخلايا المفرزة للثيروتروبين (thyrotrophs) فى النخامية الأماميـة – حيـث

يعمل TRH على هذه الخلايا لإفراز الثيروتروبين TSH ، والذى بالتالى ينشط إنتاج T_4 و T_3 بواسطة الغدة الدرقية . وتعمل هرمونات الدرقية عن طريق التنظيم الرجعى السالب negative feedback بانقاص حساسية الـ thyrotrophs بإحداث فقد مستقبلات TRH (down – regulation). وبالعكس فإن الجلوكوكورتيكويدات glucocorticoids تزيد عدد مستقبلات TRH فى هذه الخلايا فى الغدة النخامية . (up – regulation)

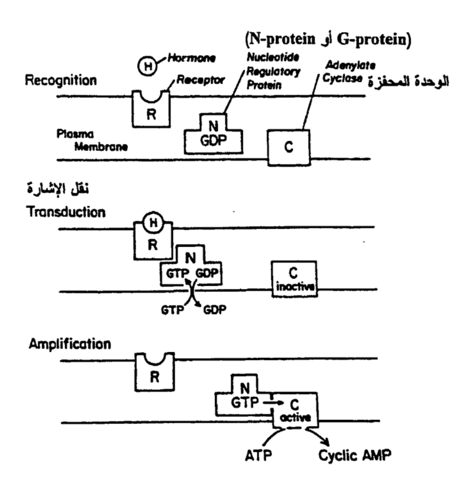
وأهمية التغيرات فى عدد المستقبلات أنها توفر آلية هامة لمنع زيادة تنشيط الخلايا (hyperstimulation) بواسطة الهرمونات فى بعض الحالات المرضية. كذلك فإن التعديل فى المستقبلات يوفر طريقة التى بواسطتها تعمل الهرمونات فى سلسلة متعاقبة لتضخيم أو إنقاص الإستجابة لهرمونات أخرى – فمثلا هرمونى FSH و LH تفرز لتعمل على المبيض فى سلسلة متعاقبة (أى FSH يتبعه LH) .. لذا فإن أثر LH يعتمد على تنشيط تكوين مستقبلات LH بواسطة FSH .

٢.أخذ الهرمون للداخل (Internalization) وعلاقته بفعل الهرمون:
من المعروف أن الهرمونات الإستيرويدية وهرمونات الدرقية لها مستقبلات داخل الخلية – لكن وجد أيضا أن بعض الهرمونات الببتيدية قد تذهب إلى داخل الخلايا . ومن المعروف أن دخول الهرمون الببتيدى إلى الخلية هى أحد الطرق لإنهاء أثر الهرمون . ويعتقد البعض أن وجود مستقبلات داخل الخلية لبعض الهرمونات الببتيدية ربما كانت مرحلة "بعد تخليقها" داخل الخلية " وقبل نقلها" إلى أغشية الخلايا .

٣.نقل الإشارة من المستقبل: عند إرتباط الهرمون بالمستقبلات الموجودة على الجانب الخارجى من غشاء الخلية ينتج تنشيط فورى لإنزيم أدينيل سيكلاز على الجانب الداخلى من غشاء الخلية . وعموما تتحرك المستقبلات بطريقة حرة فى الغشاء (mobile receptor). وفى حالة عدم ارتباط الهرمون بالمستقبل فإن قابلية إنجذاب المستقبل لوحدة الإنزيم الأدينيل سيكلاز (AC) تكون محدودة، لكن عند الإرتباط مع الهرمون تحدث تغييرات تركيبية فى المستقبل مما ينتج عنه نقل الإشارة خلال الغشاء لتنشيط إنتاج الرسول الثانى second messenger **(شكل٢-١)** .

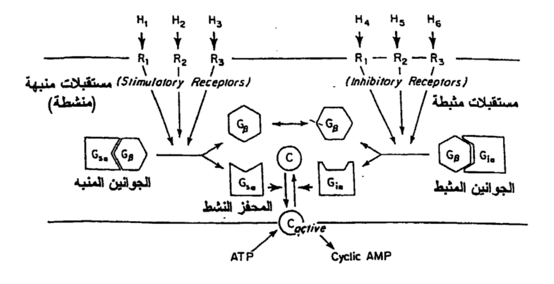
ويحتوى الغشاء على واحد أو أكثر من البروتينات المنظمة neucleotide regulatory proteins **(N-protein)** والتى تشترك فى نقل الإشارة . وأحد هذه

البروتينات المنظمة هـو البروتين المنظم الرابط لـ GTP (G-protein) [guanine – nucleotide binding regulatory protein] . والبروتين المنظم G-protein له نشاط GTP ase (أي يحول GTP إلى GDP) فـى حالة النشاط (شكل ٢-١ وشكل ٢-٢) . لذا فإن نقل الإشارة من المستقبل تتضمن تحرك وتفاعل هذا البروتين المنظم مع مستقبل الهرمون (المتحرك) ، هذه العملية لازمة لتنشيط الأدينيل سيكلاز. ويمكن تلخيص نقل الإشارة للهرمونات الببتيدية خلال الغشاء كالآتى (شكل ٢-١) : إرتباط الهرمون بالمستقبل ينشط إرتباط المستقبل مع البروتين المنظم – وهذا الإرتباط يسمح لـ GTP بالإرتباط مع الوحدة المنظمة .



شكل (٢ – ١) : دور البروتين المنظم الرابط لـ GTP (G-protein أو N-protein) فى نقل الإشارة من المستقبل .

وبعد ذلك فإن البروتين المنظم المنشط ينفصل من المستقبل ويتفـــاعل مـــع الوحـــدة المحفزة **catalytic unit** (أى AC) .. وهذه الصورة النشطة من ACلها المقـــدرة على تحويل ATPداخل الخلية إلى cyclic AMP . وعملية تحلل GTP إلـــى GDP يسمح للوحدة المنظمة بالإنفصال من الوحدة المحفزة (AC) وبذا يتحـــول AC إلـــى صورة غير نشطة .



شكل (٢ – ٢): أنواع البروتينات المنظمة .. الجوانين المنبـــه (Gs) والجوانيـــن المثبط (Gi) التى تشترك فى نقل الإشارة من المستقبل .

٤.البروتينات المنظمة (G-proteins) والتنظيـــم المـــزدوج لإنزيـــم أدينيل سيكلاز AC:

أدينيل سيكلاز AC: تقوم مستقبلات الهرمون بالخلايا بالإتصـــال مـــع الـــبروتين المنظم الرابط لـــ GTP (G-proteins) .. الذى يوجد منه نوعان: **جوانيـــن منبـــه (Gs)** وهو منشط لـــ AC ، **وجوانين مثبط (Gi)** وهو مثبط لـــ AC . ويتكون كـــل منهما من وحدتين أو أكثر صغيرتين (subunits) بروتينيـــة **(α , β)** . الـــ α-subunit من الجوانين المنبه **(Gs α)** والـــ α-subunit من الجوانين المثبط **(Gi α)**

مختلفة عن بعضها ولذا توفر التخصص لآثارها العكسية علــــىAC. أمــا الـــــ β- subunits فى الجوانين المنبه أو الجوانين المثبط فهى متماثلة (Gβ) – وهى لازمـــة لإكتمال تأثيرات الهرمونات المنبهة والمثبطة على نشاط AC(شكل ٢-٢).

وعند إرتباط الهرمونات مع مستقبلاتها الخاصة تحـــدث تغيـــيرات تركيبيـــة أو تحرك للمستقبلات – ثم يرتبط المستقبل المنشط مع البروتين المنظـــم (المنبـــه Gs أو المثبط Gi) داخل الجزء الدهنى من غشاء الخلية . ويلى ذلك انفصال المكون β مـــن البروتين المنظم مما يسمح للمكون α بالإرتباط مع GTP – ثم يقـــوم هـــذا المعقـــد بالإتحاد مع وتنشيط (أو تثبيط) AC الحساس هرمونيا .

٥.دور النيوكليوتيدات الحلقية (Cyclic Nucleotides) فـــى عمـــل الهرمون: إرتباط الهرمون مع المستقبل علىالغشاء غالبا ما ينتج عنه تنشيط واحـد أو أكثر من الإنزيمات المسببة لتكوين نيوكليوتيد حلقى . وهذا الأنزيم أو الأنزيمات تقـــع على السطح الداخلى لغشاء الخلية – ومن أمثلتها إنزيم الأدينيل سـيكلاز adenylate cyclase (AC) الــذى يحـــول الأدرينوزيـــن ثلاثـــى الفوســـفات adenosine triphosphate (ATP) إلى الأدينوزين أحادى الفوســفات الحلقى 3´ , 5´ - cyclic AMP (شكل ٢-٣) .. وكذلك إنزيم الجوانيل سيكلاز guanylate cyclase (GC) الذى يحول GTP إلى cyclic GMP .

وتـــهدم هـــذه المركبـــات بواســـــطة إنزيمـــــات الفوســـــفوداى إســــتريز **phosphodiesterases (PDE)** الموجودة فى السيتوبلازم والتى تحـــول cyclic AMP أو cyclic GMP إلى 5´ AMP أو 5´ GMP الغير نشطة. وقـــد وجـــد أن مركبات الميثيل زانثين methylxanthines تزيد تركيز cyclic AMP (و cyclic GMP) داخل الخلية عن طريق تثبيط إنزيم PDE .

ومن أمثلة هذه المركبات الكافين caffeine النـــــاتج مـــن القـــهوة والثيوفيليـــن theophylline الناتج من الشاى (شكل ٢-٤) .. ومركبات أخرى توجد فى الكاكاو . مركب الثيوفيلين هو أكثرها نشاطا لكنه يوجد فى الشاى بتركيز منخفض عن تركـــيز الكافين فى القهوة. وهنـــاك مركبـــات (مثـــل الإميـــدازول imidazole والنيكوتيـــن nicotine) تحدث العكس أى تزيد نشاط إنزيم الفوسفوداى إســتريز وتســـبب نقـــص تركيزcyclic AMP .

NH_2

$CH_2.O.CO.R_1$
$CH_2.O.CO.R_2$
$CH_2.OH$

Adenosine-3',5'-cyclic monophosphate (cylcic AMP)*

Diacylglycerol (DG) *

$CH_2.O.CO.R_1$
$CH_2.O.CO.R_2$
CH_2

Phosphatidylinositol (PI)

Inositol-1,4,5-*tri*-phosphate (IP_3) *

شكل (٢- ٣): بعض مركبات الأيض الوســـيطة (metabolic intermediates) التى تشترك فى آلية عمل الهرمون.

ويرتبط النيوكليوتيد الحلقى الناتج داخل الخلية مع بروتيـــن كينـاز **protein kinase** خاص به .. وهذا الإنزيم يتكون من وحدة منظمـــة regulatory subunit ووحدة محفزة catalytic subunit . وعندما ترتبـــط cyclic AMP مـــع الوحـــدة المنظمة تتحرر الوحدة المحفزة وتنشط للقيام بوظيفتها كإنزيم منشط (kinase) لعمليـة فسفرة مكونات الخلية البروتينية .. وإنتاج إستجابة خلوية أكبر .

والنيوكليوتيدات الحلقية الناتجة من أثر الهرمون يحدث لها هدم سريع بواسطة إنزيمات الفوسفوداى إستريز PDE حيث تفصل الروابط الحلقية بداخلها لتكوين مركبات غير نشطة . كذلك فإن البروتينات التى حدث لها فسفرة بواسطة البروتين كيناز protein kinase قد يزال منها مجموعة الفوسفات (dephosphorylated) بواسطة إنزيمات فوسفاتيز phosphatases داخل الخلية وينتج عن ذلك عودة نشاط الخلية إلى المستوى الأساسى basal level .

Theophylline

الثيوفيلين

Caffeine

الكافين

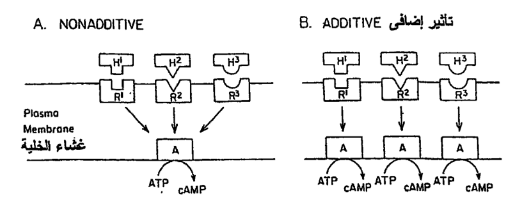
شكل (٢ – ٤) : بعض المركبات المثبطة لإنزيم الفوسفو داى استيريز.

وفى كثير من الأحيان فإن النيوكليوتيدات الحلقية (cyclic AMP و cyclic GMP) قد تتوسط آثارا "متضادة" داخل الخلية . وتوجد cyclic GMP فى عديد من الأنسجة لكن تركيزها فى الخلايا حوالى ١٠/١ تركيز cyclic AMP . وعند عمل الإبنفرين على الكبد ينشط أولا إنتاج cyclic GMP – وبعد ذلك بفترة قصيرة يبدأ تركيز cyclic AMP فى الزيادة فى خلايا الكبد .. ويتبع ذلك نقص فى cyclic GMP عند وصول cyclic AMP إلى أعلى تركيز .

علاقة المستقبلات مع إنزيم الأدينيل سيكلاز Adenylate Cyclase-

يقوم هرمونى الإبنفرين epinephrine والجلوكاجون glucagon بتنشيط تحلل الجليكوجين وإفراز الجلوكوز بواسطة خلايا الكبد . وحيث أن هذين الهرمونين غير

متشابهة فى التركيب الكيميائى فمن المستبعد أن يتم تأثيرها خلال نفـــس المســقبل ، بالرغم من أنهما يزيدا نشاط الأدينيل سيكلاز AC فى الكبـــد . وقـد اتضـــح ذلـك بإستعمال مركبات مضادة خاصة بمستقبل معين . فمثلا البروبرانولول propranolol (وهو عامل يعوق المستقبلات الأدرينرجية – β ، β -AR) يعارض أثر الإبنفريـــن على تحلل الجليكوجين فى الكبد لكن لا يمنع أثر الجلوكاجون فى تحلل الجليكوجيـن . وتشير النتائج العديدة بأن الهرمونات التى لها نفـــس التـأثير " لا تنشـط cyclases مستقلة" – حيث أن أقصى إنتاج لـ cyclic AMP الناتجة بواسطة هرمون معيـن لا يزيد مقدارها بإضافة هرمون آخر ، فى حين أنه من المتوقع حــدوث أثـر إضـافى additive لكل هرمون عند إتصال إنزيمات سيكلاز مستقلة بكل مستقبل (شكل ٢-٥)



شكل (٢ – ٥): نقل الإشارة من المستقبلات المختلفة لتنشيط إنزيم أدينيل ســيكلاز واحد.

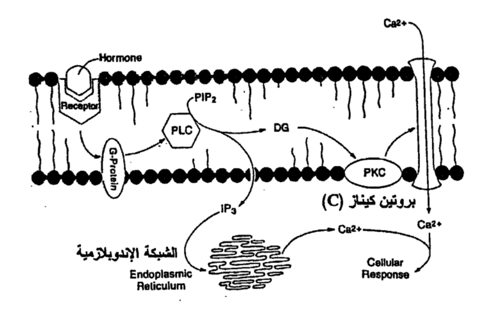
٦.تعدد الرسل الكيميائية فى أغشية الخلايا ودور الكالسيوم كرســـول ثانى : تنظيم الخلايا قد يتضمن اشتراك رسل كيميائية أخرى بجانب النيوكليوتيـــدات الحلقية . ومن المحتمل إعتبار أيون الكالسيوم (Ca^{++}) كرسول ثانى – فالكالسيوم لـــه تأثيرات فعالة على العديد من الوظائف الفسيولوجية والتى تشمل إنقسام الخلايا وتجلـط الدم وانقباض الخلايا . وفى العديد من الأجهزة الهرمونية فإن الكالســيوم ضــرورى

لإفراز الهرمون ويلعب دورا هاما فى التنظيم الهرمونى للخطوات الميتابوليزمية . وفى الخلايا العضلية يبدأ عمل أيون الكالسيوم بالإرتباط مع بروتين فى العضلة المسمى التروبونين troponin . أما فى الخلايا الأخرى فإنه يرتبط مع مستقبلات أخرى أهمها الكالموديولين calmodulin – وهو أكثر البروتينات الرابطة للكالسيوم إنتشارا ويوجد فى جميع الخلايا المحتوية على أنوية فى أنواع عديدة من الحيوانات . وتأثير الكالسيوم يعزى إلى إرتباطه أولا مع الكالموديولين وتنشيطه ليرتبط بعد ذلك مع إنزيمات أو غيرها من البروتينات الفعالة .

(أ)Phosphoinositides – عبارة عن فوسفوليبيدات موجودة فى أغشية الخلايا. وتعمل كصورة مخزنة لجزيئات الرسل الكيميائية التى تنقل الإشارات خلال غشاء الخلية وتسبب الإستجابة للعوامل من خارج الخلية. وعند الإستجابة للعوامل المؤدية (agonists) تتحلل الـ phosphoinositides لتتحرر جزيئات الرسل الكيميائية .. ويعرف منها ثلاثة أنواع مختلفة على الأقل وهى : حامض الأركيدونيك arachidonic acid وهو مادة أولية لأنواع معينة من eicosanoids ومنها البروستاجلاندينات ؛ inositol-1,4,5- triphosphate (IP_3) ؛ diacylglycerol (DG) (شكل ٢-٣) .

(ب) دور البروتين كيناز Protein Kinase C (PKC) فى نقل الإشارة– البروتين كيناز PKC هو إنزيم متعدد الوظائف موجود فى غشاء الخلية فى عديد من الأنسجة وله صلة بنقل الإشارة signal ، وينشط هذا الإنزيم بواسطة أيونات الكالسيوم ويعتمد على الفوسفوليبيدات . ويمكن تلخيص تأثير الهرمون عن طريق inositol phosphate كالآتى (شكل ٢-٦) : (١) ينشط المستقبل الموجود فى الغشاء عند إرتباطه بالهرمون – وتنشيط المستقبل يصاحبه تنشيط إنزيم (PLC) **phospholipase C** عن طريق G-protein ؛ (٢) تنشيط PLC يؤدى إلى تحلل phosphoinositol – 4 , 5 – bisphosphate (PIP_2) وتكوين مركبين رئيسيين وهما **DG** و **IP_3** ؛ (٣) IP_3 يذهب إلى السيتوبلازم حيث يحرك الكالسيوم من أماكن تخزينه فى الشبكة الإندوبلازمية (ER) .. وربما ينشط أيضا نقل الكالسيوم (عن طريق ممرات الكالسيوم Ca^{++} - channels فى الغشاء) إلى داخل الخلية ؛ (٤) وخلال المرحلة الأولى لتنشيط الخلية توجد إشارتان (وهما زيادة DG فى غشاء الخلية وزيادة تركيز الكالسيوم فى سيتوبلازم الخلية) وهاتين الإشارتين تعملان

متآزرتين لتسبب نقل إنزيم PKC إلى غشاء الخلية ؛ (٥) إرتباط إنزيم البروتين كيناز (PKC) مع الغشاء يؤدى إلى تحويله إلى صورة حساسة للكالسيوم .. أى أن نشـــاط هذا الإنزيم ينظم بواسطة تركيز الكالسيوم فى غشاء الخلية .



شكل (٢ – ٦) : دور فوسفات الأنيسيتول والبروتين كيناز (C) فى نقل الإشارة من المستقبل.

مما سبق فإن معظم الأنسجة يظهر أنها تحتوى على مجموعتين رئيســيتين مــن المستقبلات التى تنظم وظائف الخلية وتكاثرها. أحد هذه المجموعات من المســتقبلات تنشط إنتاج cylic AMP – فى حين أن المجموعة الأخرى تنشط (فى سلسلة واحـــدة من الخطوات) تحولات فى inositol phospholipids وانتقال الكالســيوم (وأحيانــا إنتاج cylic GMP) .

ثانيا: مستقبلات الهرمون داخل السيتوبلازم
Cytosolic Hormone Receptors

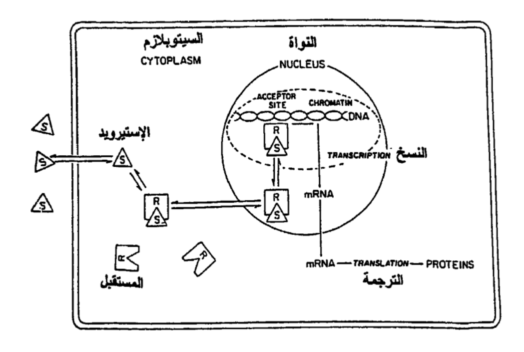
بعكس العديد من الهرمونات الببتيدية، فإن الهرمونات الإستيرويدية وهرمونات الدرقية تبدأ فعلها بالإتحاد مع مستقبلات داخل الخلية .

١. **مستقبلات الهرمونات الإستيرويدية :** الهرمونات الإستيرويدية صغيرة الحجم وقابلة للذوبان في الدهون لذا فلها القدرة على الإنتشار بطريقة حرة خلال غشاء الخلية . وتشير معظم الدلائل إلى أن الهرمونات الإستيرويدية ترتبط مع مستقبلات داخل النواة (في السائل النووى nucleoplasm) ثم يتم نقلها إلى الكروماتين . وإرتباط معقد المستقبل والإستيرويد (complex receptor–steroid) مع الكروماتين ينتج عنه " إزالة تثبيط derepression" سلسلة خاصة من DNA وزيادة تخليق (m-RNA (messenger RNA أى **النسخ transcription (شكل ٢-٧)** . بعد ذلك يتم **الترجمة translation** إلى البروتين الخاص بهذه الخلية .. وتتم هذه العملية في السيتوبلازم. فمثلا يقوم الإستراديول estradiol بإحداث تخليق الأكتين actin والميوسين myosin (وهى بروتينات لازمة لعملية الإنقباض) في خلايا عضلات الرحم .

وتخليق m-RNA (أو RNA الرسول) وما يتلوه من تخليق البروتينات بواسطة الهرمونات الإستيرويدية يتطلب عدة ساعات أو عدة أيام لإستكمالها (لتنشيط عمليات بطيئة المفعول مثل النمو) – وذلك عكس أثر الهرمونات الأخرى العديدة التى تعمل عن طريق غشاء الخلية حيث يحدث إنتاج فورى لواحد أو أكثر من الرسل الثانوية الذى يتبعه فسفرة سريعة للإنزيمات ثم إستجابة سريعة للخلية .

٢. **مستقبلات هرمونات الدرقية:** هرمونات الدرقية كذلك تدخل إلى سيتوبلازم الخلايا لبدء فعلها عن طريق الإرتبط مع مستقبلات بروتينية التى توجد في صورة حرة في السيتوبلازم وكذلك في صورة جزء من كروماتين النواة. وكما في حالة الهرمونات الإستيرويدية تعمل هرمونات الدرقية على الجينات لتنشيط تخليق m-RNA وما يتبعه من تخليق البروتين (تأثيرات بطيئة) . وبخلاف الهرمونات الإستيرويدية فإن أثر هرمونات الدرقية يشمل التأثير على تراكيب خلوية أخرى مثل

غشاء الخلية والميتوكوندريا (تأثيرات سريعة) وذلك لإظهار التـــأثيرات الفســيولوجية المتكاملة لهرمون الدرقية .



شكل (٢ – ٧) : آلية عمل الهرمونات الإستيرويدية.

التأثيرات المجيزة (PA) Permissive Actions للهرمونات: التــأثير المجيز يعنى أنه يلزم وجود هرمون معين حتى تتمكن هرمونات أخرى مـــن القيـــام بعملها على الوجه الأكمل . والتأثيرات المجيزة للهرمونات محصورة أساسا فى آثـــار "الهرمونات الإستيرويدية أو هرمونات الدرقية" – حيث تقوم بتنشـــيط أثـــر بعضـــها الآخر أو بتنشيط أثر هرمونات أخرى تعمل عن طريق مستقبلات فى غشاء الخليـــة. وبعض الآليات المسئولة عن الآثار المجيزة (PA) لهذه الهرمونات هى أنها قد تعمـل عن طريق تنشيط تخليق m-RNA خاصة لتسبب زيادة عدد المستقبلات فى الأغشية – والتى قد تؤدى إلى زيادة إنتاج النيوكليوتيدات الحلقية وبالتالى إلى زيادة الإســتجابة

الخلوية للهرمونات التى تعمل عن طريق أغشية الخلية. كما أنها قد تؤثر (عن طريق تخليق m-RNA) على تخليق بروتينات خاصة لها علاقة باستجابة الخلية لـــهرمون معين .

مصطلح التآزر **Synergism** يستعمل عادة لوصف الإستجابة الفسيولوجية فـى نسيج لهرمونين يعملان سويا، بحيث أن هذه الإستجابة تزيد بدرجة كبيرة عن مجمـوع الإستجابة لكلا الهرمونين إذا عملا منفردين. فمثلا هرمون FSH بمفرده لا يوجد لـــه آثار محسوسة على نشاط الإنزيمات فى الأنسجة البينية للخصية، وكذلـــك فـــإن LH بمفرده ينشط هذه الأنزيمات بدرجة قليلة . لكن فى وجود FSH فإن آثار LH تـــزداد بدرجة كبيرة . وسبب ذلك أن FSH يسبب زيادة مستقبلات LH فى هذه الأنسجة .

إنهاء فعل الهرمون : الهرمونات التى تعمل على غشاء الخلية تهدم فى الـــدم بواسطة إنزيمات السيرم. ونقص مستوى الهرمون فى الدم ينتج عنـــه نقـص نشـــاط إنزيمات أدينيل سيكلاز أو جوانيل ســـيكلاز فـــى الغشـــاء – وعنـد غيـــاب إنتـــاج النيوكليوتيدات الحلقية فإن الكميات الباقية منها تهدم بسرعة بواسطة إنزيـــم الفوســـفو داى إستريز فى السيتوبلازم ويعود نشاط الخلية إلى المستوى الأساسى basal level . أما الهرمونات الإستيرويدية وهرمونات الدرقية (وبعـــض الـــهرمونات الببتيديـــة) فيستمر أثرها لفترة أطول .. حيث أن فعل هذه الهرمونات يتضمن تخليـــق DNA و RNA وبروتين . وفى حالة عدم إستمرار التنشيط بواسطة الـــهرمون فـــإن RNA والبروتينات المخلقة حديثا تهدم بواسطة فعل إنزيمات السيتوبلازم .

وعملية هدم الهرمونات التى تعمل على الغشاء تتم كالآتى : بعد الخطوة الأولـــى من ارتباط الهرمون مع المستقبل بغشاء الخلية ؛ يتحرك mobilize معقد (الهرمون – المستقبل) ؛ حيث يتجمع cluster فى أماكن خاصة على غشاء الخلية ؛ وتجمع معقـــد (الهرمون – المستقبل) ينشط تكوين حويصلات vesiculation (من غشاء الخليـــة – الهرمون – المستقبل) ؛ ويتبـــع ذلـــك ذهـــاب الحويصـــلات إلـــى داخـــل الخلايـــا internalization عـــن طريـــق الدخـــول الخلـــوى endocytosis . ومحتويـــات الحويصلات قد يحدث لها هدم بواســـطة إنزيمـــات الليســـوزومات أو غيرهـــا مـــن الإنزيمات؛ أو أن عملية تحوصل الغشاء قد توفر آلية لنقل الهرمون إلى أهداف داخـــل الخلية .

إختلال النظام الهرمونى وعلاقته بالخلل فى عمل الهرمون

كما سبق فإن نقص الهرمون غالبا ما يصاحبه زيادة الحساسية للهرمون المفتقد وهذا يصاحبه زيادة عدد مستقبلات الهرمون . وبالعكس فإن تعرض الخلايا لمستويات عالية من الهرمون قد ينتج عنه نقص مستقبلات الهرمون فى الأنسجة الهدف. وتوجد حالات عديدة تشير إلى أن التعديلات فى المستقبل receptor modulation بواسطة تركيزات الهرمون فى الدم تلعب دورا هاما فى التأقلم الفسيولوجى .

وتوجد عدة أمثلة للتعديلات فى المستقبل (الـ heterospecific) والتى قد تؤدى إلى إستجابات فسيولوجية غير مرغوبة . فمثلا الثيروكسين يزيد عدد المستقبلات الأدرينرجية بيتا (β-AR) فى العضلات القلبية وأنسجة الأوعية الدموية .. وهذا يفسر زيادة النشاط العصبى السمبثاوى كأحد أعراض زيادة نشاط الدرقية .

عدد كبير من أعراض اختلال الغدد الصماء فى الإنسان تعزى إلى إختلال فى إرتباط الهرمون بالمستقبل : فقد يحدث إختلال فى تركيب الهرمون ؛ وقد ينقص (أو يزيد) عدد مستقبلات الهرمون أو قد يثبط مستقبل الهرمون ؛ وقد يحدث **إختلال فى انتقال الإشارة من المستقبل** .. فمثلا الكوليرا مرض يتميز بإفراز كمية هائلة من الماء والأملاح بواسطة الخلايا الطلائية للأمعاء وغالبا ما يؤدى إلى الوفاة من الجفاف إذا لم يعالج بإعطاء كميات كبيرة من محلول ملحى فسيولوجى . ويفرز ميكروب الكوليرا أحد السموم toxin وهو أنتيجين antigen يرتبط إرتباط غير عكسى irreversible مع البروتين المنظم (G-protein) .. وهذا يؤدى إلى إنتاج مستمر من cyclic AMP وإفرازات هائلة من الماء والأملاح.

الهرمونات المعلمة إشعاعيا (H*) radiolabeled تستعمل لتحديد "عدد مستقبلات" الهرمونات فى الخلايا فى الحالات المرضية الهرمونية . ومن أمثلة ذلك : مرض البول السكرى الذى يحدث بعد سن النضج (maturity) يصاحبه نقص عدد مستقبلات الإنسولين فى الخلايا ؛ هرمون النمو المعلم (STH*) يرتبط مع النسيج الهدف (الكبد) ، لكن الكبد قد لا تستجيب بإنتاج عوامل النمو growth factors .. فمرض Laron dwarfism ليس سببه خلل فى تركيب هرمون النمو لكن الخلل هو فى عدم استجابة الكبد للهرمون ؛ الإستراديول المعلم (E_2*) يستعمل فى تحديد وجود وعدد مستقبلات الإستراديول فى أورام الغدد الثديية .

الباب الثالث

تحت المهاد
The Hypothalamus

يساهم الجهاز العصبى مع جهاز الغدد الصماء فى السيطرة على العمليات الفسيولوجية بجسم الكائن الحى ويتم ذلك فى تناسق وتكامل دقيق. ولعل أوضح مثال لذلك هو العلاقة بين الهيبوثالامس والغدة النخامية .. فهما مرتبطان معا تشريحيا ووظيفيا وتقوم الهيبوثالامس من خلال الغدة النخامية بتنظيم نشاط العديد من الغدد الصماء الأخرى . بجانب ذلك فإن الهيبوثالامس مركز لعدد كبير من العمليات الهامة بالجسم .. فهى مركز لتنظيم الجوع والعطش والشهية والسلوك الجنسى والإيقاع البيولوجى biological rhythm وحرارة الجسم .

الإتصال العصبى الدموى

إزالة الغدة النخامية يؤدى إلى ضمور قشرة الغدة الجاركلوية والدرقية والغدد الجنسية . إزالة النخامية من حيوان ثم غرسها فى مكان بعيد ectopic site عن مكانها (فى العين أو تحت كبسولة الكلية) يؤدى إلى ضمور الأعضاء الهدف، لكن إعادة غرس النخامية تحت الهيبوثالامس يتبعه إعادة نشاط النخامية. قطع عنق النخامية pituitary stalk أو وضع حاجز بين الهيبوثالامس والنخامية يؤدى إلى ضمور النخامية والأعضاء الهدف .. لكن إعادة الصلة الدموية بين النخامية والهيبوثالامس يعيد نشاط النخامية والأنسجة الهدف. من هذه الملاحظات استنتج هاريس Harris عام ١٩٥٥ أن **الأوعية البابية النخامية hypophyseal portal vessels** لها دور خاص فى تنشيط النخامية الأمامية . وقد إقترح هاريس وجود عوامل فى الدم مفرزة من الهيبوثالامس والتى تنتقل عن طريق الأوعية الدموية البابية إلى النخامية لتنظيم إفراز هرموناتها . وقد أكد ذلك التجارب التالية: إعطاء مستخلص الهيبوثالامس ينشط أو يثبط إفرازات النخامية عند إجراء الدراسة على الحيوانات (in vivo) أو معمليا (in vitro) ؛ إحداث إتلاف lesion فى مناطق خاصة من الهيبوثالامس (كهربائيا) أدت إلى خلل فى إفراز هرمونات النخامية ؛ التنشيط

الكهربائى لنفس هذه المناطق فى الهيبوثالامس يؤدى إلى إفراز هرمون معين من النخامية .

وعند غرس النخامية المعزولة من فئران غير ناضجة جنسيا تحت عنق نخامية إناث فئران ناضجة جنسيا ينتج عنه عودة الدورة الجنسية estrous cycle المنتظمة – رغم أن الحيوان المعطى للنخامية donor غير ناضج جنسيا . وأدى ذلك إلى إستنتاج أن مقدرة النخامية على بدء تنشيط الغدد الجنسية يعتمد على "تأثير الهيبوثالامس" وليس على نضج النخامية أو أنسجة المبيض . كذلك وجد أن النخامية المعزولة من ذكر غير ناضج جنسيا قد تعيد نشاط محور النخامية والغدد الجنسية (pituitary – gonadal axis) عند غرسها فى الأنثى .

المستخلصات الأولية crude extracts من الهيبوثالامس وفرت أدلة مبدئية على أن الهيبوثالامس تحتوى على عوامل منشطة أو مثبطة لإفراز هرمونات النخامية . وقد تم تنقية هذه المستخلصات جزئيا للحصول على أجزاء منها تثبط إفراز هرمون النمو والبرولاكتين وα-MSH .. وأجزاء أخرى تنشط إفراز ACTH و TSH أو الجونادوتروبينات . وبزيادة تنقية هذه المستخلصات توفرت معلومات عن التركيب المحدد لما يسمى **بالعوامل المنبهة للنخامية Hypophysiotropic Factors** الموجودة فى هذه المستخلصات .

العلاقة بين التركيب والوظيفة فى الهيبوثالامس

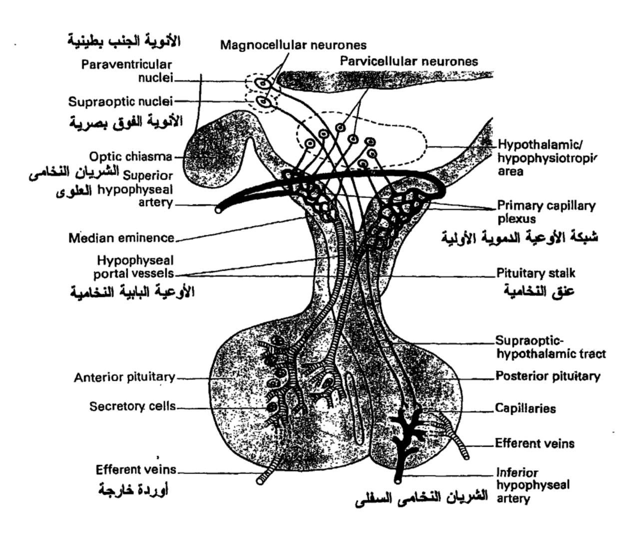
الهيبوثالامس هى الجزء السفلى من المخ المتوسط (المنتشر)diencephalon وتقع تحت الـ thalamus (المهاد) . وتتصل الهيبوثالامس بالنخامية بواسطة عنق stalk الذى يحمل المحاور العصبية والأوعية الدموية إلى أجزاء النخامية (**شكل ٣-١**) . الشريان النخامى العلوىsuperior hypophyseal artery هو المورد الدموى الذى يمد الهيبوثالامس والبروز الوسطى median eminence **(ME)** وعنق النخامية والنخامية الأمامية – أما الشريان النخامى السفلى inferior hypophyseal artery فيمد النخامية الخلفية بدون المرور على الهيبوثالامس . وتقوم فروع من الشريان النخامى العلوى بتكوين شبكة من **الأوعية الدموية الأولية primary** capillary plexus فى الطبقة الخارجية من البروز الوسطى (ME) وفى الجزء العلوى من عنق النخامية . ومن هذه الشبكة الأولية تبدأ **أوعية النخامية البابية**

hypophyseal portal vessels التى تمر فى عنق النخامية ومنها إلـى النخاميـة الأمامية حيث تكون شبكة ثانوية **secondary plexus** من الأوعية الدموية. ويوجد نوعين من هذه الأوعية البابية : طويلة وقصيرة. مقدار ٨٠ – ٩٠% من الدم المغـذى للنخامية الأمامية يصل عن طريق الأوعية البابية الطويلة والباقى عن طريق الأوعيـة البابية القصيرة. والأوردة الخارجة efferent veins من فصى النخامية تحمل الـــدم إلى الدورة الدموية العامة .

وتوجـد فـى الـهيبوثالامس تجمعـات مـن خلايـا عصبيـة كبـيرة نسـبيا (magnocellular neurons) تسمى أنوية الهيبوثالامس – ومنها الأنويـــة الجنـب بطنية **paraventricular nuclei (PVN)** والأنوية الفــوق بصريـــة supraoptic **nuclei (SON)** (**شكل ٣–١**) . وتتكون هذه الأنوية من أجسام خلايا عصبية التـــى تمتد محاورها خلال البروز الوسطى ME ومنه إلى النخامية الخلفية – وتسمى هـــذه المحاور المسار الهيبوثالامى النخامى **hypothalamo – hypophyseal tract** وتنتهى قريبا من أو على الأوعية الدموية فى النخامية الخلفية . وتوجد كذلك مجموعة من الخلايا العصبية الصغيرة **parvicellular neurons** وهى خلايا عصبية مفرزة neurosecretory neurons حيـث تفـرز الـهرمونات العصبيـة (أو **عوامـــل الهيبوثالامس المنبهة للنخامية Hypophysiotropic Factors**) التى تنظم نشـاط النخامية الأمامية . وتختلف هذه الخلايا عن الخلايا فى الأنوية الفوق بصرية والأنويـة الجنب بطينية المفرزة لهرمونى الفازوبرسين والأكسيتوسين على التوالى . ومحــــاور هذه الخلايا العصبية الصغيرة أقصر كثيرا حيث تبدأ من hypophysiotropic area (HTA) "أى من منطقة الهيبوثالامس المفرزة للهرمونات المنبهة للنخامية" وتنتهى فى شبكة الأوعية الدموية الأولية فى البروز الوسطى (ME).

وأثبتت الطرق الكيميائية الخلوية المناعية (immunocytochemical) وجـــود عوامل منبهة للنخامية داخل هذه الخلايا العصبية الصغيرة .. وأوضحـــت دراســات الميكروسكوب الإلكترونى أن هذه الخلايا تفرز رسلها الكيميائية فى الجـــهاز البـــابى النخامى. ولذا يمكن إعتبار **البروز الوسطى ME** هو النقطة الأخيرة فى إلتقاء الجهاز العصبى المركزى مع الجهاز الهرمونى (جهاز الغدد الصماء) .. حيث يوفر الجـــهاز البابى النخامى اتصال دموى محدد بين الخلايا العصبية المفرزة فــــى الـــهيبوثالامس والغدة النخامية الأمامية. وأهم إثبات أن الهيبوثالامس تفرز هذه الهرمونات فى الجهاز البابى النخامى لتنظيم وظائف النخامية هو وجود هذه الهرمونات فى الأوعية الدمويـــة

البابية بتركيزات أعلى عنها فى الدورة الدموية الجهازية .. بجانب أن تركيزات هـــذه الهرمونات فى الدورة البابية تزداد بعد تنبيه مناطق معينة فى الهيبوثالامس .



شكل (٣ -١) : تركيب الهيبوثالامس وإتصالاتها العصبية والدمويـــــة مـــع الغـــدة النخامية.

الهرمونات المنبهة للنخامية

The Hypophysiotropic Hormones

توجد عدة عوامل منشطة ومثبطة مصدرها الهيبوثالامس تشترك فى تنظيم إفراز هرمونات النخاميـــة. وفـــى حالـــة هرمونـــات النخاميـــة (مثـــل TSH و ACTH والجونادوتروبينات) التى لها أنسجة هدف منتجة للهرمون فإن إفراز هذه الـــهرمونات المنبهة tropic hormones "تنشط" بواسطة هرمونات الهيبوثالامس وتثبط عن طريق التغذية الرجعية السالبة بواسطة هرمونات الغدد الســطحية وهــى الدرقيــة وقشــرة الإدرينال والغدد الجنسية على التوالى . أما هرمونات النخامية (مثل هرمـــون النمـــو والبرولاكتين و α - MSH) التى تؤثر على أنسجة ليست منتجة للهرمون فإن إفـــراز هذه الهرمونات من النخامية ينظم أساسا بواسطة هرمونات "مثبطة" من الهيبوثالامس .

وتوجد أدلة قوية على وجود هرمـــون محـــرر للثـــيروتروبين thyrotropin-releasing hormone (TRH) ؛ هرمـــون محـــرر للكورتيكوتروبيـــن corticotropin-releasing hormone (CRH) ؛ هرمون محرر للجونـــادوتروبين gonadotropin-releasing hormone (GnRH) . كذلك يوجد هرمـــون مثبـــط لـــهرمون النمـــو somatotropin release-inhibiting hormone (SRH) ؛ هرمون مثبـــط للـــبرولاكتين prolactin release-inhibiting factor (PIF) ؛ هرمون مثبـــط للميلانوتروبيـــن MSH release-inhibiting factor (MIF) . ويوجد هرمون منشط لإفراز هرمـــون النمـــو **somatocrinin** – لكـــن لا توجـــد معلومات كافية عن وجود عوامل منشطة لإفراز هرمونى البرولاكتين أو α-MSH .

١. الـــهرمون المنبـــه لإفـــراز الثـــيروتروبين ... Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) : هو أول هرمون محرر عـــرف تركيبـــه حيث تم عام ١٩٦٩ بواسطة جيلمان وشالى Guillemin و Schally وحصلا علـــى جائزة نوبل لدورهم فى معرفة تركيـــب TRH و somatostatin (SS) وGnRH . واستعمل كل منهما ٢٥,٠٠٠ هيبوثالامس من الخنزير أو الأغنام حيث حصل فى كـــل حالة على حوالى ١ ملليجرام TRH . وهذه المستحضرات النقية قوية الفعاليـــة فـــى تنشيط تحرير TSH من النخامية (in vivo) و (in vitro) . وهرمون TRH عـــبارة عـــن ببتيد صغير يتكون من ٣ أحمـــاض أمينيـــة **[Pyro-glutamyl-histidyl-proline-amide]** (شكل٣-٢) . وتركيبه متطابق فى عدد من الثدييات التى درســت

ومنها الإنسان . ويخلق TRH فى صورة (Pro-TRH) كبير الحجم الـذى يحتـوى على عدة جزيئات من TRH موزعة خلال الجزئ .

الخلايا المنتجة لـ TRH موجودة فى المخ وأكثر تركيز موجود فـى الجـزء الأوسط من الطبقة الخارجية للبروز الوسطى (ME) .. وتوجد كذلك بتركيزات عالية فى عنق النخامية . والتنبيه الكهربائى لهذا الجزء من الهيبوثالامس فى الفـأر يرفـع مستوى TRH فى البلازما ، أى يحرر TRH المتكون مسبقا فى هـذا الجـزء مـن الهيبوثالامس .

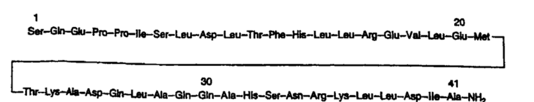
شكل (٣-٢) : التركيب الكيميائى لجزئ الهرمون المنبه لإفراز TSH (TRH).

وينشط TRH كذلك تحرر هرمون البرولاكتين فى الإنسـان وفـى عـدد مـن الثدييات .. لكنه لا يعتبر المنظم الفسيولوجى لإفراز هرمون البرولاكتين. كذلك ينشـط تحرر هرمون النمو فى البقر والفـأر تحت ظروف خاصة .. وفـى الإنسـان فـى مرض تضخم الأطراف acromegaly . ويهدم TRH بسـرعة (نصـف العمـر البيولوجى $T_{½}$ دقائق قليلة) بواسطة البلازما فى الفئران البالغة وليس بواسطة البلازما فى الفئران صغيرة السن (عمر ٤-١٦ يوم) مما يدل على تكويـن إنزيـم الببتيـداز peptidase نشط فى بلازما الفأر لهدم TRH مع التقدم فى العمـر. ومقـدرة TRH على تحرير TSH توجد فقط فى الحيوانات ذات الدم الحار homeotherms . ورغم

ذلك تحتوى هيبوثالامس البرمائيات والأسماك على كميات كبيرة من TRH . كذلك يوجد TRH فى دم الضفدعة ، ويوجد فى جلد الضفدعة بتركيزات تساوى ضعف تركيزاته فى الهيبوثالامس .

٢. الهرمون المنبه لإفراز الهرمون المنشط لقشرة الأدرينال .. Corticotropin-Releasing Hormone (CRH): كان أول الهرمونات

المنبهة للنخامية التى درست دراسة مكثفة . وعزل من هيبوثالامس الأغنام ببتيد عالى الفعالية فى تنشيط إفراز ACTH من نخامية الفأر . وقد تم تخليق هذا الببتيد الذى يتكون من ٤١ حمض أمينى (شكل ٣-٣) . ووجد CRH فى الدم البابى النخامى فى الفئران مما يشير إلى أن CRH المفرز يلعب دورا فسيولوجيا فى تنظيم إفراز ACTH من النخامية. هرمون الفازوبرسين أيضا ينشط إفراز ACTH لكنه لا يعتبر المنظم الفسيولوجى لهذا الهرمون .

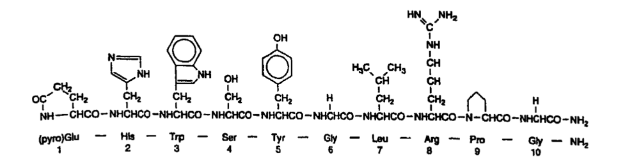


شكل(٣-٣):التركيب الكيميائى لجزئ الهرمون المنبه لإفراز ACTH (CRH).

٣. الهرمون المنبه لإفراز الجونادوتروبينات .. Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) : الهيبوثالامس تنشط إفراز

الجونادوتروبينات من النخامية . وقد وجد GnRH فى الألياف العصبية ونهايات الأعصاب بالقرب من الأوعية البابية فى البروز الوسطى (ME) للهيبوثالامس. وقد عرف تركيب GnRH بعد إستخلاص ٢٥٠,٠٠٠ هيبوثالامس من الخنزير، وتم تخليقه ويتكون من ١٠ أحماض أمينية فى الثدييات.وهو متشابه فى الثدييات المختلفة (شكل

٣-٤) . GnRH المخلق له نشاط بيولوجى فى الثدييات والطيور والبرمائيات. ويوجد GnRH فى الدم البابى النخامى بتركيزات أعلى عنها فى الدم الجهازى .. ويرتفع مستواه فى الدم البابى بعد الخصى وبعد التنبيه الكهربائى الكيميائى للهيبوثالامس. وحقن أجسام مضادة لـ GnRH فى الفئران يتبعها ضمور الخصية فى الذكور ومنع التبويض فى الإناث .. وينخفض مستوى FSH و LH .



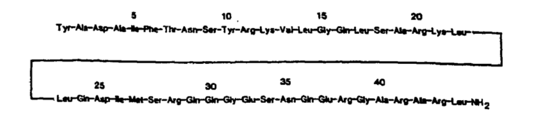
شكل (٣-٤): التركيب الكيميائى لجزئ الهرمون المنبه لإفراز الجونادوتروبينات (GnRH) فى الثدييات.

وينشط GnRH إفراز كل من FSH و LH (من folliculotrophs و luteotrophs) لكن أثر GnRH على إفراز كل منهما يختلف باختلاف الدورة التناسلية حيث تختلف نسبة إفراز FSH/LH بدرجة كبيرة خلال الدورة . فمثلا GnRH ينشط إفراز LH أساسا عند التبويض (زيادة نمو حويصلات المبيض وزيادة تركيز الإستراديول).. وينشط إفراز FSH عند الحيض menstruation (نقص نمو الحويصلات) فى الإنسان . وهذه النتائج تشير إلى أن هناك معدلات modulators (مثل الهرمونات الإستيرويدية والناقلات العصبية فى الهيبوثالامس) التى قد تعمل على خلايا FSH و LH فى النخامية بطريقة مختلفة – وبذا تغير من نسبة إفراز LH / FSH .

ويفرز GnRH فى القرود بطريقة نبضية **pulsatile** كل ٩٠ دقيقة .. ولذا فـإن إعطاء GnRH بطريقة متقطعة مناسبة لإعادة إفراز الجونادوتروبينات فـي القـرود التى بها تلف فى الهيبوثالامس. لكن حقن GnRH بطريقة مسـتمرة (infusion) لا يحقق ذلك .. حيث أن ذلك يؤدى إلى قلة حساسية خلايا النخامية المسئولة عن إفـراز الجونادوتروبينات نتيجة نقص عدد مستقبلات GnRH فى هذه الخلايا .

٤.تنظيم إفراز هرمون النمو Somatotropin

(أ) الهرمون المنشط لإفراز هرمون النمو Somatocrinin : عزل ببتيد مكون من ٤٤ حمض أمينى من ورم فى البنكرياس فى الإنسان **(شكل ٣-٥)** – وهـو مشابه فى تركيبه للسوماتوكرينين فى الهيبوثالامس .. وينشط إفراز هرمون النمو مـن النخامية .



شكل (٣ – ٥) : التركيب الكيميائى لجزئ الهرمون المنشط لإفراز هرمـون النمـو (Somatocrinin).

(ب) الهرمون المثبط لإفراز هرمون النمو(SS)Somatostatin: يفرز هرمون النمو (STH أو GH) من النخامية على فترات فى كل الأنواع ومنها الإنسان . والإفراز النبضى pulsatile لهرمون النمو من النخامية هو النتيجة النهائية لتـوازن دقيق بين هرمونين فى الهيبوثالامس وهمـا: الـهرمون المنشـط (السـوماتوكرينين somatocrinin) والهرمون المثبط (السوماتوستاتين somatostatin) . وقد تم عـزل السوماتوستاتين من الهيبوثالامس ومعرفة تركيبه وهو ببتيد مكون مـن ١٤ حمـض

أمينى ويحتوى على رابطة ثنائية الكبريت .. وتم تخليقه كيميائيا. كذلك عـــزل بـــادئ السوماتوستاتين Pro-SS من هيبوثالامس الخنزير وعرف تركيبه .. وهو يتكون مـــن ٢٨ حمض أمينى والــ ١٤ حمض أمينى الأخيرة منها متطابقة مـــع السوماتوســـتاتين (شكل ٣-٦) .

(أ) Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys

(ب)

1 ... 14
Ser-Ala-Asn-Ser-Asn-Pro-Ala-Met-Ala-Pro-Arg-Glu-Arg-Lys-

28
-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys

شكل (٣-٦): (أ) التركيب الكيميائى لجزئ الهرمون المثبط لإفراز هرمـــون النمـــو (Somatostatin).
(ب) التركيب الكيميائى لجزئ بادئ الهرمون المثبط لإفـــراز هرمـــون النمو (Prosomatoststin).

ويوجد السوماتوستاتين فى صورة حبيبات مفـــرزة مـــن خلايـــا عصبيـــة فـــى الهيبوثالامس ويوجد منتشرا فى الجهاز العصبى المركزى وكذلك فى D-cells فـــى البنكرياس وفى الأمعاء .. وله آثار عديدة على المخ والبنكرياس والجهاز الـهضمى . وهرمون السوماتوستاتين له أثر مثبط على تحرر هرمون النمو ويؤثر مباشرة علـــى

الخلايا المفرزة لهرمون النمو (somatotrophs) ويمنع أثر أى منيه لإفراز هرمــون النمو من النخامية .

وبجانب أثره على تثبيط إفراز هرمون النمو فإن السوماتوستاتين : يثبــط أثــر TRH على إفراز TSH (لكن لا يمنع أثر TRH على إفراز البرولاكتين) أى أن أثر السوماتوستاتين المثبط يظهر على خلايا الــ thyrotrophs وليس على lactotrophs ؛ يثبط إفراز هرمونات عديدة وناقلات عصبية وإفراز TRH من الهيبوثالامس فــى الفأر ؛ كذلك يخفض سكر الدم ويصاحب ذلك تثبيط إفراز الجلوكاجون والإنسولين .

٥.تنظيم إفراز هرمون البرولاكتين PRL

(أ)العامل المثبط لإفراز هرمــون الــبرولاكتين Prolactin Release-Inhibiting Factor (PIF) : توجد أدلة كثيرة علــى أن الــهيبوثالامس تقــوم بتثبيط إفراز PRL من النخامية . ففى إناث الفئران فإن إزالة النخامية الأمامية وإعادة غرسها فى أماكن غير مكانها الأصلى (بعيدا عن الهيبوثالامس) ينتج عنه وجود جســم أصفر نشط فى حين يضمر بقية المبيض وغدد الدرقية والأدرينال. وفى الفئران فــإن البرولاكتين لازم لتنشيط وظيفة الجسم الأصفر وتخليق البروجسترون – وهذه النتيجــة تشير إلى أن إفراز البرولاكتين يستمر بدون توقف فى حين يتوقــف إفــراز FSH و LH وغيرها من هرمونات النخامية بعد غرس النخامية فى مكانٍ بعيد عــن مكانــها الأصلى (ectopic) . وعند إعادة النخامية إلى مكانها الأصلى أســفل الــهيبوثالامس تعود إناث الفئران إلى حالتها التناسلية الطبيعية (إنتظام الدورة والتبويض والقدرة على الحمل) . كذلك فى الفئران أو فى المرضى بقطع عنق النخاميــة stalk section أو تلف فى الهيبوثالامس hypothalamic lesion يرتفع عندهم مستوى البرولاكتين فــى البلازما . وعند تحضين النخامية الأمامية (in vitro) يبدأ إفراز البرولاكتين فورا ولا يتوقف .. وتتضخم خلايا lactotrophs تحت هذه الظروف وتختفى الخلايا المفــرزة للهرمونات الأخرى فى النخامية . وهذه الملاحظات تؤيد نظرية أن الهيبوثالامس هــى مصدر العامل المثبط لإفراز البرولاكتين (PIF) .

وتشير دلائل كثيرة إلى أن الدوبامين **dopamine (DA)** هو PIF الفسيولوجى : فقد ثبت وجود الدوبامين فى الدم البابى النخامى وكذلك فى الغدة النخامية الأماميــة؛ بجانب ذلك فإن الدوبامين يثبط إفراز البرولاكتين من الغدة النخامية (in vitro).

(ب) العامل المنشط لإفراز البرولاكتين (PRF) : ينشط إفراز هرمون البرولاكتين أثناء الرضاعة – وقد وجد أن هرمون الأوكسيتوسين الذى يفرز أيضا عند الرضاعة ينشط إفراز هرمون البرولاكتين من النخامية (in vitro) . كذلك فإن TRH منشط قوى لإفراز البرولاكتين فى كل الفقريات التى درست – لكن ليس من الواضح أنه هو PRF الفسيولوجى .. حيث أنه عقب حقن TRH يفرز TSH أولا ثم بعد فترة من المعاملة يفرز البرولاكتين. كما أنه فى بعض الحالات (كما فى حالة الرضاعة) يزيد إفراز البرولاكتين فى الدم بدون حاجة لزيادة إفراز TRH . وقد يتم تنشيط إفراز البرولاكتين عن طريق تثبيط إفراز PIF (الدوبامين) .

٦. الهرمون المثبط لإفراز هرمون الميلانوتروبين MSH (MSH-IF) : كما فى حالة البرولاكتين يثبط إفراز الميلانوتروبين بواسطة الهيبوثالامس . فيزداد إفراز MSH عند قطع عنق النخامية ، أو عند إحداث تلف فى الهيبوثالامس ، أو عند غرس الفص الأوسط فى مكان بعيد عن مكانه الأصلى فى الحيوان . كذلك فإن تحضين الفص الأوسط (in vitro) ينتج عنه إفراز مستمر من الميلانوتروبين .

وفى عديد من الفقريات مثل الضفدعة والفأر يتخلل الفص الأوسط خلايا عصبية منتجة للأمين (aminergic neurons) التى تقع أجسامها فى الهيبوثالامس .. وتكون محاور هذه الخلايا العصبية ضفيرة plexus حول وبين خلايا الفص الأوسط. ويتحرر ناقل عصبى (**غالبا الدوبامين dopamine**) من هذه الخلايا العصبية. وتشير الدلائل إلى أن الدوبامين هو الـ MIF الفسيولوجى (melanostatin) .. وهو يعمل (in vitro) لتثبيط إفراز الميلانوتروبين من النخامية .

وتوجد دلائل كافية على وجود مركب يعمل كمنشط لإفراز MSH (MRF).

تنظيم إفراز هرمونات الهيبوثالامس

ينظم إفراز هرمونات الهيبوثالامس المثبطة والمحررة عاملين :

١. الجهاز العصبى المركزى : تقوم خلايا عصبية داخل المخ بتنظيم الخلايا العصبية المفرزة لعوامل الهيبوثالامس المنبهة للنخامية hypophysiotropic factors وتستقبل العوامل المنشطة (سواء خارجية أو داخلية) بواسطة الخلايا العصبية الحسية

وتنقل عن طريق الأعصاب إلى المخ حيث تقوم بتثبيط أو تنشيط إفـــراز الـــهرمونات المنبهة . ونقل هذه المعلومات الحسية بواسطة الخلايا العصبية يتضمن تحـــرر نـــاقل عصبى عند نقط التشابك العصبى – وهذه تشمل الناقلات العصبيـــة **وحيـدة الأميـن monoamine** ومن أمثلتها الدوبامين ، النورإبنفرين ، الإبنفريـــن ، الســيروتونين ، الهستامين والأسيتيل كولين(**شكل ٣-٧**) ؛ وكذلك **بعض الأحماض الأمينية** التى تعمـــل كنـــاقلات عصبيـــة مثـــل gamma-aminobutyric acid (GABA)، glycine، glutamic acid (**شكل ٣-٨**) . وتعمل هذه الناقلات العصبية كما هو موضـــح فـــى جدول (٣-١) :

جدول (٣-١) : الناقلات العصبية المؤثرة على إفراز هرمونات الهيبوثالامس.

العوامل المنبهة للنخامية	DA, NE, E	ACh	ناقلات عصبية أخرى
TRH	++		
GnRH	++		
CRH	(-)	++	
PIF	(-)		Serotonin, histamine, GABA, VIP
العوامل المنبهة لهرمون النمو	++		sterotonin, gastrin, α-MSH

ويتضح من هذا الجدول أن :

(أ) CRH – GnRH - TRH:

ينشط إفراز TRH بواسطة NE.

ينشط إفراز GnRH بواسطة NE ، DA .

أما إفراز CRH فينشط بواسطة ACh ويثبط بواسطة E,NE.

(ب) **PIF** : ينشط إفراز البرولاكتين عند الرضاعة التى تثبـــط الخلايـــا العصبيـــة المنتجة للدوبامين DA (أى PIF) المثبط لإفراز البرولاكتين. والناقلات العصبيـــة التى تنشط إفراز البرولاكتين هى: serotronin و histamine وجرعة عالية من GABA و vasoactive intestinal peptide (VIP).

(جـ)هرمون النمو: الناقلات العصبية المنشطة لإفراز الهرمون (عن طريق تثبيـــط إفراز السوماتوستاتين أو تنشيط إفـــراز الســوماتوكرينين) هـــى : الدوبـــامين ، النورإبنفرين والسيروتونين – وكذلك هرمون الجاسترون (الذى مصدره الجـــهاز الهضمى أو الهيبوثالامس) وهرمون α-MSH.

Dopamine Norepinephrine Epinephrine

Serotonin Histamine Acetylcholine

شكل (٣ – ٧) : بعض الناقلات العصبية من مجموعة وحيدة الأمين.

Gamma-Aminobutyric Acid Glycine Glutamic Acid

شكل (٣ – ٨) : بعض الأحماض الأمينية التى تعمل كناقلات عصبية.

٢. آليات التنظيم الرجعى **Feedback Mechanisms** : تستجيب هرمونات النخامية الأمامية (gonadotropins – ACTH - TSH) للهرمونات المنبهة للنخامية hypophysiotropins وتحرر فى الدورة الدموية العامة حيث تذهب إلى أنسجتها الهدف . وينتج عن تنشيط الأنسجة الهدف زيادة إفرازها (مثل هرمونات T_3 و T_4 من الدرقية–هرمونات الجلوكوكورتيكويدات مثل الكورتيزول من قشرة الأدرينال– وهرمونات الإستراديول والبروجسترون والتستسترون من الغدد الجنسية) . وتذهب هذه الهرمونات إلى أنسجتها الهدف لتؤثر عليها – وتعتبر النخامية والهيبوثالامس كذلك أعضاء هدف target organs لهذه الهرمونات الإستيرويدية أو هرمونات الدرقية . وتوجد ٣ آليات تغذية رجعية لتنظيم إفراز هرمونات الهيبوثالامس أو النخامية (شكل٣ – ٩) :

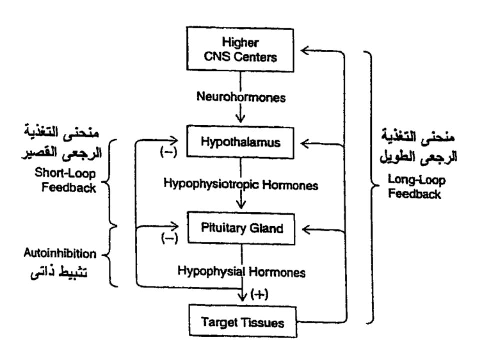
(أ)هرمونات الأنسجة الهدف السطحية تغذى رجعيا عن طريق ما يسمى **بمنحنى التنظيم الرجعى الطويل long – loop F.B.** لتؤثر على مستوى النخامية أو مستوى الهيبوثالامس أو حتى على مستوى المراكز العليا فى المخ .

(ب)كذلك تذهب هرمونات النخامية عن طريق إنعكاس دورة الدم فى الأوعية البابية النخامية لتؤثر على إفراز هرمونات الهيبوثالامس عن طريق آلية **منحنى التنظيم الرجعى القصير short – loop F.B.** .

(جـ) وهناك ما يشير بأن هرمونات النخامية المفرزة تغذى رجعيا على الخلايا المفرزة للهرمون لتثبط إفراز نفس الهرمون. وهذا يسمى **تثبيط ذاتى autoinhibition** .

بعض هرمونات النخامية مثل البرولاكتين وهرمونات النخامية الخلفية (الهرمون المضاد لإخراج البول ، والأكسيتوسين) وهرمون α-MSH تنشط أيضا أنسجة سطحية ، لكن هذه الأنسجة السطحية لا تفرز هرمونات . لذا فإن إفراز هذه الهرمونات من النخامية لا تنظم بواسطة آلية منحنى التنظيم الرجعى الطويل ، لكن تنظم بواسطة إستجابات ومنبهات حسية أخرى التى تصل إلى الهيبوثالامس من مستقبلات الحس . فمثلا رضاعة الطفل من الثدى يؤدى إلى إفراز الأوكسيتوسين من النخامية الخلفية. كذلك فإن نقص حجم الدم أو زيادة تركيز الإليكتروليتات فى البلازما تنشط إفراز ADH . بجانب ذلك فقد تعمل مركبات ميتابوليزمية خاصة (مثل

الجلوكوز – الأحماض الأمينية – الأحماض الدهنية الحرة) على مستوى الهيبوثالامس لتؤثر على إفراز هرموناتها .



شكل (٣ – ٩) : رسم توضيحى يبين التنظيم الرجعى السالب لهرمونات النخامية.

هرمونات الكورتيكوتروبين **ACTH** (المنشط لقشرة الأدرينال) ، الثيروتروبين **TSH** ، الجونادوتروبين **GTH** ينظم إفرازها عن طريق التنظيم الرجعى السالب .. ومكان هذا التأثير يحدث على مستوى "النخامية والهيبوثالامس" . ويوضح ذلك التجارب التالية :

الكورتيكوتروبين ACTH : حقن الدكساميثازون dexamethasone (جلوكوكورتيكويد مصنع) فى النخامية الأمامية يثبط إفراز ACTH ؛ CRH ينشط إفراز ACTH من النخامية (in vitro) ويثبط هذا الأثر بإضافة الكورتيكوستيرون إلى المحلول المنظم ؛ إزالة غدتى الأدرينال يسبب زيادة مستوى CRH فى المخ .. ويمنع هذا الأثر بحقن الحيوان بالجلوكوكورتيكويدات .

الثيروتروبين TSH : يزداد إفراز TSH بعد إزالة الدرقية (أو عنـــد تثبيـــط تخليق هرمونات الدرقية بواسطة العقاقير) .. وإعطاء T_3 أو T_4 للحيوان يمنع هـــذه الزيادة فى إفراز TSH ؛ TRH ينشط تحرر TSH من النخاميـة (in vitro) لكـــن يمنع هذا الأثر بتحضين النخامية مسبقا مع T_3 و T_4 .. مما يشير إلى أن هرمونـــات الدرقية تنشط تخليق عامل مثبط لفعل TRH على النخامية ؛ وهناك ما يشير إلـــى أن إنتاج TRH فى الهيبوثالامس ينظم بواسطة هرمونات الدرقية .

الجونادوتروبين GTH : إزالة الغدد الجنسية فى حيوان مثل الفأر ينتج عنـــه زيادة إفراز GTH من النخامية .. فى حيـــن أن حقـــن هرمونـــات الغـــدد الجنســـية الإســـتيرويدية (الإســـتيروجينات أو الأندروجينـــات) ينتـــج عنـــه نقـــص مســـتوى الجونادوتروبينات فى دم الحيوانات المزال منها الغدد الجنسية.

الهرمونات الإستيرويدية للغدد الجنسية تؤثر عن طريق تنظيم رجعـــى "طويـــل" على مستوى الهيبوثالامس والنخامية؛ كذلك غرس هرمون LH أو FSH فى أمـــاكن خاصة فى الهيبوثالامس تثبط إفراز هرمونات FSH و LH من النخاميـــة .. وهـــذا يشير إلى وجود آلية تغذية رجعية "قصيرة" من النخامية إلى الـــهيبوثالامس ؛ كذلـــك يوجد ما يشير إلى أن الجونادوتروبينات المفرزة تحدث تغذية رجعية علـــى مســـتوى النخامية لإحداث "تثبيط ذاتى" autoinhibition – فعند تحضين النخامية (in vitro) يثبط إفراز LH عند إضافة LH إلى المحلول المنظم .

إفراز هرمون النمو : دور الجهاز العصبى المركزى فى تنظيم إفراز هرمـــون النمـــو مـــن النخاميـــة يتوســـطه تـــوازن بيـــن السوماتوســـتاتين somatostatin والسوماتوكرينين somatocrinin . وهناك ما يشير إلى أن هرمون النمو يعمل علـــى مستوى الهيبوثالامس لتنشيط تخليق وإفراز السوماتوستاتين .

معظم تأثيرات STH تحدث بطريقة غير مباشرة عن طريق تنشيط إنتاج وإفراز السوماتوميدين somatomedin بواسطة الكبد .. والتى تقوم بالتأثير على عديد مـــن الأنسـجة والأعضـــاء لتنشـــيط النمـــو . وهنـــاك مـــا يشـــير إلـــى أن السوماتوميدين **somatomedin** يؤثر عن طريق منحنى تغذية رجعية سالبة طويلـــة على تنشيط إفراز السوماتوستاتين من الهيبوثالامس، وبطريقة أبطأ على تثبيط إفـــراز هرمون النمو من النخامية .

إفراز هرمون البرولاكتين : حقن البرولاكتين أو غرسه فى البروز الوسطى (ME) للفئران يثبط إفراز البرولاكتين من النخامية ، وقد يسبب زيادة محتوى الهيبوثالامس من PIF . وهذه النتائج تشير إلى وجود منحنى تغذية رجعية قصيرة (من هرمون النخامية على الهيبوثالامس) تنظم إفراز البرولاكتين من النخامية . وهناك ما يشير إلى أن البرولاكتين يمكن أن يثبط إفراز نفسه عن طريق أثر مباشر على الــ lactotrophs فى الغدة النخامية الأمامية (أى تثبيط ذاتى autoinhibition).

آليات عمل هرمونات الهيبوثالامس المنبهة للنخامية

توجد صعوبة فى دراسة آليات عمل هرمونات الهيبوثالامس على خلايا النخامية بسبب إختلاط خلايا النخامية المختلفة . وقد تمت بعض الدراسات بعد عزل الأنواع المختلفة من خلايا النخامية المفرزة للهرمونات . فعند إضافة TRH لخلايا thyrotrophs المعزولة ظهر **جهد فعل action potential** فى الخلايا الساكنة (حالة الراحة) وسبب زيادة جهود الفعل فى بعض الخلايا النشطة ذاتيا – وهذا بسبب إزالة الإستقطاب depolarization فى هذه الخلايا نتيجة TRH والتى تعتمد على أيون الكالسيوم . وقد وجد نفس الأثر (إزالة الإستقطاب فى الغشاء) فى خلايا lactotrophs المفرزة للبرولاكتين فى الأسماك حيث أنه من السهل عزل هذه الخلايا فى الأسماك لوجودها فى مكان خاص فى النخامية . وعند إبعاد هذه الخلايا عن الأثر المثبط (الهيبوثالامس) ينتج إزالة الإستقطاب وحدوث جهد الفعل تلقائيا وإفراز هرمون البرولاكتين – وإضافة الدوبامين لهذه الخلايا يمنع حدوث جهود الفعل التلقائية بها. كذلك فإن الدوبامين له نفس الأثر على خلايا الفص الأوسط من النخامية ويثبط إفراز MSH (أى أن الدوبامين يعمل كـ MIF) . وهذه النتائج تشير إلى أن فعل هرمونات الهيبوثالامس المنشطة أو المثبطة يتوسطه أثر مباشر على مستوى غشاء الخلية .

كذلك تنشط إفراز هرمونات النخامية الأمامية بواسطة الميثيل زانثين methylxanthines ومشتقات cyclic AMP – ولذا تعتبر **cyclic AMP** رسول ثانى داخل الخلايا الذى ينظم إفراز هرمونات خلايا النخامية إستجابة للعوامل المنبهة للنخامية . أما فى حالة إنتاج الجونادوتروبينات gonadotropins من النخامية فإن الرسول الثانى هو **cyclic GMP** (وليس cyclic AMP) – حيث أن تحضين نخامية الفأر (in vitro) مع GnRH ينشط إنتاج cyclic GMP .

السوماتوستاتين المثبط لإفراز هرمون النمو يثبط إنتــاج cyclic AMP فــى النخامية .. ويزيد هدم cyclic AMP عن طريق تنشيط إنزيم الفوسفو داى إستريز . وربما يقوم الدوبامين بتثبيط إفراز البرولاكتين والميلانوتروبين عــن طريــق تثبيــط تكوين cyclic AMP .

إختلال النظام الهرمونى

الإختلال فى إفراز هرمونات النخامية قد يكون سببه إختلال فى تخليق وإفــراز هرمونات الهيبوثالامس، أو إلى تغيير فى الناقلات العصبية التى تؤثر علــى الخلايــا العصبية المخلقة لهرمونات الهيبوثالامس. زيادة إنتاج الدوبامين داخل الخلايا العصبية فى الجهاز العصبى المركزى مسئولة عن مرض الشيزوفرانيا (إنفصام الشــخصية)، أما نقص إنتاج الدوبامين فهى مسئولة عن مرض باركنســون Parkinson (الشــلل الرعاش).

إستعمل GnRH علاجيا لإحداث التبويض فى الإناث عند إضطــراب الــدورة الشهرية وكذلك فى علاج الذكور عند إختلال تكوين الحيوانات المنوية . واســتعملت مركبات فعالة مشابهة لـــ GnRH لعلاج نقص نشاط الغدد الجنســية فــى الذكــور والإناث . وبالرغم من أن إعطاء GnRH يسبب مبدئيا إفــراز كميــة كبــيرة مــن الجونادوتروبينات فى الإناث ، فإن العلاج لفترة طويلة ينتج عنه إضطرابـــات فــى إفراز الجونادوتروبينات وعدم الإنتظام فى نضج الحويصلات ونقص فى التبويـــض. وإعطاء جرعة من مشابهات معينة لـــ GnRH (طويلة المفعول) فعالة فــى إنقــاص إفراز الجونادوتروبينات ، وقد تكون فعالة كعامل ضد الخصوبة (وسيلة لمنع الحمـــل contraceptive) .

وقد تفرز هرمونات الهيبوثالامس من بعض الأورام خارج الــهيبوثالامس . فمثلا قد تفرز بعض الأورام ببتيد مماثل لـــ CRH قد يكون مسئولا عن بعض حالات مرض كوشنج Cushing . كذلك قد يحدث أحيانا زيادة كبيرة فى إفراز الــبرولاكتين من النخامية وسببها : إختلال فى الهيبوثالامس يتضمن نقص إفــراز PIF أو زيــادة إفراز البرولاكتين والذى قد يؤدى إلى حدوث أورام فـــى النخاميــة ؛ أو قــد ينتــج البرولاكتين ذاتيا نتيجة ورم حيث تكون خلاياه مستقلة جزئيــا أو كليــا عــن تنظيــم الهيبوثالامس بسبب نقص مستقبلات الدوبامين فى خلايا النخامية.

الباب الرابع

الغدة النخامية

Pituitary Gland

الغدة النخامية pituitary (أو hypophysis) هى غدة صغــيرة وزنــها فــى الإنسان ٠,٥ إلى ١ جرام ويزداد وزنها فى الأنثى أثناء فترة الحمل ؛ ويبلغ وزن الغدة نحو ٠,٥ – ٠,٦ جرام فى الأغنـــام ، ١,٥ – ٢,٠ جــرام فــى الأبقــار ، ٨ – ١٠ ملليجرام فى الفئران . وتقع الغدة فوق سقف الحلق فى تجويف عظمى فــى العظمــة الوتدية sphenoid bone الذى يسمى السرج التركى sella turcica . وتقــع الغــدة داخل هذا التجويف قريبا من قاع المخ وتتصل بالهيبوثالامس (تحت المهاد) بواســطة عنق دقيق يسمى عنق أو ساق النخامية pituitary stalk تمر خلاله الأوعية الدمويــة المغذية للغدة وكذلك حزم المحاور العصبية القادمة من بعض أنوية الهيبوثالامس إلــى النخامية الخلفية (شكل ٣-١ الباب الثالث) .

وتتكون النخامية من أنسجة تنتج من مصدرين جنينيين مختلفين :

(أ)النخامية الغدية Adenohypophysis : وهى مشتقة مــن البلعــوم – وتشمل الفص الأمامى الذى يتكون من الجزء البعيد pars distalis والجزء الحدبـــى pars tuberalis ، والفص الأوسط pars intermedia .

(ب)النخامية العصبية Neurohypophysis : وهى ذات منشأ عصبى – وتشمل الفص العصبى (الخلفـــى) pars nervosa ، والســويق النخــامى (القمــع) .infudibulum

الفص الأوسط لا يوجد فى الطيور ولا يوجد فى بعض الثدييــات مثــل الفيــل والحوت .. ويوجد فى جنين الإنسان لكن يضمر حتى يختفى فــى الإنســان البــالغ . وحجم كل جزء من أجزاء الغدة النخامية يختلف باختلاف النوع (species) ويرتبــط مع البيئة الخاصة التى يحتلها النوع . فالحيوانات التى تتغير سريعا فى اللون تحتــوى على فص أوسط أكبر نسبيا. كذلك فإن الفص العصبى pars nervosa صغــير فــى

الحيوانات المائية وأكبر نسبيا فى الحيوانات التى تعيش علـى الـبر خصوصـا فـى المناطق الجافة . وهذه تعكس نشاط الغدة تحت الظروف البيئية المختلفة .

الإمداد الدموى والعصبى

لا يوجد إمداد عصبى ذو أهمية وظيفية من الهيبوثالامس أو الفص العصبى إلـى النخامية الأمامية . ويوجد بدلا من ذلك تمويل دموى بواسـطة أوعيـة بابيـة بيـن الهيبوثالامس والنخامية الأمامية تسمى أوعيـة النخاميـة البابيـة **hypophyseal portal vessels** (**شكل ٣-١**) . وينشأ هذا التمويل من شبكة الأوعية الدموية الأولية primary capillary plexus فى البروز الوسطى (ME) للـهيبوثالامس (المـورد الدموى لهذه الشبكة هو الشريان النخامى العلوى superior hypophyseal artery) . وتمر هذه الأوعية البابية خلال عنق النخامية إلى النخامية الأمامية حيث تتفرع إلـى جيوب دموية sinuses .. وتوفر صلة هامة لحمل عوامل هرمونيـة مـن الجـهاز العصبى المركزى (الهيبوثالامس) إلى النخامية الأمامية . وقد يصـل إلـى النخاميـة الأمامية أيضا "أوردة بابية قصيرة" تنشأ من الفص العصبى وتمر عبر الفص الأوسـط إلى الفص الأمامى .

ويستقبل الفص العصبى (الخلفى) إمداد دموى مستقل مـن الشـريان النخـامى السفلى inferior hpophyseal artery (**شكل ٣-١**) – أما الفص الأوسط (فى حالـة وجوده) فهو قليل الإمداد الدموى نسبيا .

الهرمونات المنتجة بواسطة النخامية الأمامية تفرز مباشرة فـى الأوردة البابيـة الصادرة (efferent) لتنقل خلال الدورة الجهازية إلى الأنسجة الهدف البعيدة . وهناك ما يشير إلى أن بعض الدم الوريدى من النخامية الأمامية يحول إلى النخامية العصبيـة مما يسمح بمروره إلى المخ .. مما يشير إلى إحتمال قيام هرمونات النخامية الأماميـة بالتأثير على وظائف الجهاز العصبى المركزى .

وفى حين أن الألياف العصبية لا تمد النخامية الأمامية ، فإن النخامية العصبيـة تتكون من نهايات محاور خلايا عصبية تقع أجسام خلاياها فى أنويـة الـهيبوثالامس (وهى فى التدييات الأنوية الجنب بطينة والفوق بصرية) (**شكل٣-١**).

خلايا الغدة النخامية

تنقسم خلايا الغدة النخامية الغدية تبعا لقابليتها للصبغ بصبغات معينة إلى خلايا قاعدية **basophils** وخلايا حامضية **acidophils** وخلايا عديمة الصبغ وتبلغ نسبة وجودها ١٣% ، ٣٧% ، ٥٠% على التوالى.

الخلايا القاعدية تشمل خلايا corticotrophs المفرزة لهرمون adrenocorticotropic hormone (ACTH)؛ وخلايا thyrotrophs المفرزة لهرمون thyroid- stimulating hormone (TSH) ؛ وخلايا gonadotrophs التى تنقسم إلى FSH-gonadotrophs المفرزة لهرمون follicle-stimulating hormone (FSH) وإلى LH-gonadotrophs المفرزة لهرمون luteinizing hormone (LH) .

أما الخلايا الحامضية فتشمل : خلايا somatotrophs المفرزة لهرمون somatotropin (STH)؛ وخلايا lactotrophs المفرزة لهرمون البرولاكتين prolactin (PRL) .

ومقدار الصبغ فى هذه الخلايا يعتمد على محتوى الخلية من الحويصلات المفرزة المحتوية على الهرمون .. وهذه تتغير حسب النشاط الإفرازى للخلية . فقد تستنفذ هذه الحويصلات المفرزة بعد إستمرار النشاط الإفرازى للخلايا ، وبالعكس فقد تتراكم هذه الحويصلات مؤقتا إذا توقفت الخلايا عن إفراز الهرمون . وعند إستنفاذ الحويصلات تسمى الخلايا **chromophobes** (أى غير قابلة للصبغ) كما فى حالة خلايا corticotrophs . وخلايا الفص الأوسط فى الثدييات تعتبر chromophobes أما خلايا الفص العصبى فتحتوى فقط على نهايات المحاور العصبية وخلايا دعامية عصبية pituicytes .

هرمونات النخامية

تنتج النخامية عددا من الهرمونات الببتيدية – بعضها تنظم نشاط غدد هدف مفرزة للهرمون (أى tropic hormones) وهى الكورتيكوتروبين ACTH والثيروتروبين TSH والجونادوتروبينات (FSH, LH) .. والتى تنشط غدة قشرة الجاركلوية adrenal cortex ، والغدة الدرقية thyroid ، والغدد الجنسية gonads

على التوالى. وهناك هرمونات أخرى من النخامية قد تؤثر مباشرة على أنسجة غـــير مفرزة للهرمون مثل هرمون النمو (STH) GH وهرمون الـــبرولاكتين (PRL) – بجانب هرمونات الميلانوتروبين α-MSH (من الفص الأوسط) ؛ والأكسيتوســـين , oxytocin والفازوبرسين vasopressin (من الفص العصبى للنخامية) .

وتقسم هرمونات النخامية إلى أربعة مجموعات تبعا لتشـــابهها فـــى الـــتركيب الكيميائى:

١. **STH** و **PRL** والتى تتشابه كذلك فى التركيب مع لاكتوجيـــن المشـــيمة placental lactogen .

٢. **TSH** و **LH** و **FSH** وهى جليكوبروتينات – وتتشابه كذلك مع الهرمون الكريونى المنبه للغدد الجنســـية (HCG) human chorionic gonadotropin المفرز من المشيمة placenta .

٣. **α-MSH** و **ACTH** حيث تفرز α-MSH من الفص الأوسط للنخامية.

٤. **الفازوبرسين Vasopressin**،**الأوكسيتوسينOxytocin** وهذه تفرز من النخامية العصبية (الخلفية).

□ □ □

هرمونات النخامية الأمامية
Anterior Pituitary Hormones

١.هرمـــون النمـــو(STH) Somatotropin أو Growth Hormone (GH)

هرمون النمو ببتيد يخلق فى خلايا somatotrophs الحامضية فـــى النخاميـــة الأمامية. ويخلق أولا فى صورة بادئ هرمون prohormone لكن يتحول بسرعة إلى STH بواسطة الإنزيمات المحللة للبروتين . ويتكون الهرمون فى الإنسان مـــن ١٩١ حمض أمينى وفى الأبقار ١٩٠ أو ١٩١ حمض أمينـــى (وزنـــه الجزيئـــى حوالـــى ٢٢,٠٠٠) ويحتوى على رابطتين من ثنائى الكبريت (disulfide bonds – S – S)

.. وهو متشابه بدرجة كبيرة فى التركيب مـــع الـــبرولاكتين ولاكتوجيـــن المشـــيمة placental lactogen .

هرمون النمو المفرز من نخامية الإنسان والفقريات العليا primates له نشـــاط بيولوجى مشابه للبرولاكتين . هرمون النمو المأخوذ من الثدييات نشـــط فـــى أنـــواع أخرى من الحيوانات – لكن الإنسان يستجيب فقط للهرمون الناتج من مصدر إنســـانى أو من الفقريات العليا .. فى حين أن الفئران تستجيب لهرمون النمو من الحيوانـــات الأخرى ما عدا هرمون الأسماك. وقد تم مؤخرا تحضير "هرمون النمـــو الإنســـانى Human GH " وهرمون نمو الماشية "Bovine GH" عن طريق الهندسة الوراثيـة – وإستعماله لا ينتج عنه تكوين أجسام مضادة.

الوظائف البيولوجية : يقوم الهرمون بتنشيط نمو الجسم بوجه عام وله آثـــار واضحة على تمثيل البروتين والكربوهيدرات والدهون .

(أ)النمو : عند نزع النخامية hypophysectomy فى الفئران الصغيرة فإنـــها تفشل فى النمو إلى حجم الفأر البالغ .. لكن عند حقن مستخلص النخامية فإنها تنشـــط النمو فى هذه الفئران . كذلك يزداد النمو فى حيوانات عادية عند حقنها بهرمون النمو. وينشط الهرمون نمو العديد من أنسجة الجسم، فينشط نمو الهيكل العظمى والغضاريف والأنسجة الضامة والعضلات والأحشاء وبالتالى يسبب زيادة حجم ووزن الإنســـان أو الحيوان .

(ب)تمثيل البروتين والكربوهيدرات والدهون والإليكتروليات : تنشـــيط النمو بواسطة هرمون النمو يصاحبه تنشيط بناء البروتين وإندماج الأحماض الأمينيـــة فى بروتين العضـــلات والكبـــد والغضـــاريف (anabolic hormone) – وينشـــط الهرمون ترسيب الكولاجين خارج الخلايا . لذا فإنه يسبب إتزان موجب للنـــتروجين والفوسفور والذى يلازمه إنخفاض مستوى اليوريا والأحماض الأمينية فى الدم . كذلك ينقص الهرمون إخراج الصوديوم والبوتاسيوم فى البول ربما نتيجة زيادة أخـــذ هـــذه الأيونات بواسطة الأنسجة النامية.

كذلك ينشط الهرمون تحلل وأكسدة الدهون لإستخدامها كمصدر للطاقة بدلا مـــن الكربوهيدرات أو الأحماض الأمينية. وهذا يسبب نقص النسبة التنفسية respiratory quotient (R.Q = نسبة O_2 / CO_2) ؛ .R.Q للدهون = ٠,٧ للـــبروتين = ٠,٨

والكربوهيدرات = ١. ويسبب كذلك إرتفاع مستوى الأحماض الدهنية بالدم ، بجـــانب زيادة الأجسام الكيتونية مثل حامض الأسيتوأستك acetoacetic acid وحامض البيتـا هيدروكسى بيوتيرك β-hydroxybutyric acid ، الأسيتون acetone .

ويعمل هرمون النمو على زيادة مستوى **جلوكوز** الدم عن طريق تثبيط اســتخدام الكربوهيدرات كمصدر للطاقة وهذا يتضمن تثبيط فسفرة الجلوكوز بعد دخوله الخلايـا . كذلك يسبب نقص الحساسية لهرمون الإنسولين المسبب لخفض جلوكوز الدم . وقــد وجد أن إعطاء جرعات عالية من هرمون النمو لفترة زمنية طويلة تســـبب مــرض البول السكرى فى الكلب والقط نتيجة إجهاد خلايا - β فى جزر لانجرهانز للبنكرياس.

أى أن فعل الهرمون على التمثيل الغذائى يتلخص فى زيادة تخليق الـــبروتين ، والتحول إلى إستخدام الدهون كمصدر رئيسى للطاقة مع تقليل إستهلاك الجلوكـــوز ، وتوفير الأحماض الأمينية اللازمة لتخليق البروتين .

(جـ) **تنبيه نمو العظام والغضاريف** : لهرمون النمو دور فعال فى تنشــيط الطول فى الإنسان والحيوان قبل النضج الجنسى. وتوجد عدة مراكز لتكوين العظـــام فى الهيكل العظمى – ومن ضمن هذه المراكز الغضروف الموجود فى عظام الســاق (الصفيحة الغضروفية epiphysial cartilage) . وتنشط هذه المراكز تحــت تــأثير هرمون النمو فتنقسم خلاياها وتزيد فى السمك – وتتحول باستمرار بعض طبقات مــن هذه الخلايا إلى عظام وبالتالى يزيد طول الحيوان . وإستعملت هذه الخاصية (الزيــادة فى سمك الغضروف) فى الماضى فى التقدير البيولوجى للـــهرمون. وعنــد البلــوغ الجنسى فى الذكور والإناث تحدث زيادة سريعة فى الطول وذلك نتيجــة تــآزر بيــن هرمون النمو وهرمونات الغدد الجنسية النشطة على نمو الغضروف ، ويتبع ذلك بعـد فترة توقف فى الزيادة فى الطول حيث تعمل هرمونات الجنس الإستيرويدية على قفـل (تكلس) الغضروف .

ويتضمن أثر الهرمون على نمو العظام والغضاريف مركب سمى فى المــاضى "عامل إندمـــاج الكـــبريت sulfation factor فـــى الغضـــاريف" – ويســمى الآن السوماتوميدن (somatomedin-C) ، أو عامل النمو الشبيه بالإنسولين insulinlike growth factor –1 (IGF-1) .. وهو ببتيد صغير "ينتج فى الكبد" وأنسجة أخرى. الدليل على وجود IGF-1 هو أن هرمون النمو المضاف للغضاريف (in vitro) لا ينبه إندماج الكبريت المعلم – بينما البلازما المتحصل عليها مــن حيوانــات معاملــة

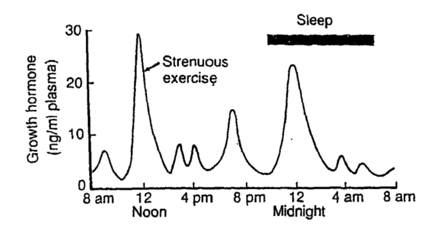
بهرمون النمو يمكنها ذلك . بجانب ذلك فإن IGFs تنشط نمو الخلايا فى أنواع مختلفة من الأنسجة والأعضاء .

نقص أو غياب هرمون النمو يسبب **القزامة dwarfism** فى الأطفال – فى حين أن زيادة إفراز الهرمون فى العمر الصغير يؤدى إلى **العملقة gigantism** . أما زيادة الإفراز فى الشخص البالغ (بعد قفل الغضروف) فتؤدى إلى **تضخم الأطراف acromegaly** . وزيادة الإفراز فى هذه الحالة قد يحدث نتيجة : أورام فى النخامية الأمامية مفرزة لهرمون النمو ، أو إختلال فى الجهاز العصبى المركزى قد تسبب زيادة إنتاج السوماتوكرينين somatocrinin أو قلة إنتاج السوماتوستاتين somatostatin. وزيادة إفراز هرمون النمو فى هذه الحالة قد يؤثر مباشرة على النسيج الهدف ، أو قد يؤثر عن طريق تنشيط تكوين السوماتوميدينات فى الكبد والتى تؤثر على العظام والأنسجة . ويظهر الأثر بدرجة كبيرة على اليدين والأقدام والوجه (الفك السفلى) ويسبب زيادة سمك الجلد .. كذلك تتضخم الأحشاء مثل الرئتين والكبد والقلب والكلية . ويزداد كذلك معدل التمثيل الغذائى ومعدل تحلل الدهون .. ويزداد مستوى سكر الدم مما قد يؤدى إلى ظهور مرض سكر الدم diabetes mellitus . **القزامة** قد تنتج عن : فشل النخامية فى إنتاج هرمون النمو ، إختلال فى الهيبوثالامس (نقص إنتاج السوماتوكرينين) أو نتيجة تلف فى الجهاز العصبى المركزى ينتج عنه نقص هرمون النمو ، أو فشل الكبد فى الإستجابة لهرمون النمو بتخليق somtomedins (Laron dwarfism) .. فمثلا الأقزام فى وسط أفريقيا يفتقدون القدرة على تكوين somatomedin-C وفى هذه الحالة نجد تركيز هرمون النمو فى الدم طبيعى أو مرتفع لكن somatomedin-C منخفض.

تنظيم إفراز هرمون النمو : هرمون النمو يمثل ٤ – ١٠% من الوزن الرطب للغدة النخامية الأمامية فى الإنسان البالغ . ويقع مستوى الهرمون العادى basal فى الدم (أى فى فترة الراحة وفى حالة عدم وجود ضغوط stress) بين ١ – ٥ نانوجرام/مل ($ng=10^{-9}g$) ؛ وفى الماشية الكبيرة يكون ٤–٧ نانوجرام/مل؛ أما فى العجول الصغيرة فيصل التركيز إلى ١٨ نانوجرام/مل . ونصف العمر ($T_{½}$) للهرمون فى الدم حوالى ٣٠ دقيقة . مستوى الهرمون فى الأطفال ١٥ نانوجرام/مل .. وينخفض مستوى الهرمون فى الدم خلال ٢–٣ أسابيع الأولى بعد الولادة ليصل إلى المستوى الخاص بالإنسان البالغ – لكن إستجابة الهرمون للمنبهات المختلفة تكون أعلى فى الأطفال مما ينتج عنه زيادة فعلية فى هرمون النمو المفرز خلال فترة ٢٤

ساعة مقارنة بتلك المفرزة فى الأشخاص البالغين. وتحدث زيادة كبيرة فى إفراز الهرمون فى فترة البلوغ .

إفراز هرمون النمو ليس ثابتا ويتأثر بالمنبهات الداخلية والخارجية . فمثلا جزء كبير من هرمون النمو المفرز خلال ٢٤ ساعة يحدث أثناء الـ ٩٠ دقيقة الأولى من النوم (النوم العميق) خلال الليل nocturnal sleep (**شكل ٤-١**) المرتبط بالحركة السريعة للعين (REM) rapid eye movement . كذلك يزداد إفراز الهرمون أثناء التدريب الجسمانى العنيف . ويحدث فى كل الثدييات إفراز هرمون النمو فى دورات تلقائية spontaneous وذلك لعدة مرات يوميا .. ويحدث ذلك فى الفأر بطريقة منتظمة كل ٣ ١/٢ ساعة ثم بين هذه الدورات ينخفض مستوى الهرمون إلى مستوى غير محسوس. وينظم إفراز هرمون النمو عن طريق توازن دقيق بين هرمونى الهيبوثالامس : المنشط (السوماتوكرينين **somatocrinin**) والمثبط (السوماتوستاتين **somatostatin**) .



شكل (٤ – ١) : التغيرات اليومية فى إفراز هرمون النمو.

وهناك عوامل ميتابوليزمية تنظم إفراز هرمون النمو . فمثلا عند حقن هرمون الإنسولين ينخفض مستوى سكر الدم وهذا يؤدى إلى إفراز هرمون النمو فى الحال ..

وهرمون النمو المفرز يعمل على تقليل إستخدام الجلوكوز كمصدر للطاقة . كذلك زيادة تركيز **الأحماض الأمينية** فى الدم (نتيجة التغذية على بروتين أو حقن أحماض أمينية معينة فى الدم خاصة الأرجينين) يؤدى إلى زيادة إفراز هرمون النمو – حيث أن الهرمون ينبه بناء البروتين ويساعد على دخول الأحماض الأمينية إلى الخلايا .

الإستخدام التطبيقى لهرمون النمو: هناك ثلاث مجالات رئيسية لإستخدام هرمون النمو الذى تم تخليقه عن طريق الهندسة الوراثية (الهرمون الإنسانى وهرمون الماشية) .. وهذه المجالات هى :

(أ)علاج مرض التقزم فى الأطفال.

(ب)قد يستعمل هرمون النمو فى المستقبل طبيا فى حالات أخرى كثيرة مثل: المساعدة على إلتئام الجروح ، إنقاص الدهون فى العضلات ، وإيقاف بعض أعراض الشيخوخة aging .. إلخ . لكن هناك ما يشير إلى أن هرمون النمو ينشط تكاثر بعض أنواع الخلايا السرطانية ، وقد يسبب أوراما فى البروستاتا، وقد يسبب أعراض جانبية مثل مرض سكر الدم أو زيادة ضغط الدم .

(جـ) زيادة معدل نمو حيوانات اللحم حيث أدى حقن الهرمون إلى الإسراع فى معدل نمو الحيوانات والإستفادة من الغذاء – وكذلك زيادة إنتاج اللبن حيث أدى حقن الهرمون إلى زيادة إنتاج اللبن فى الأبقار بمقدار ٣٠% وزيادة الكفاءة الغذائية بحوالى ٢٥%.

٢. هرمون البرولاكتين Prolactin (PRL)

هرمون البرولاكتين يخلق فى خلايا lactotrophs الحامضية فى النخامية الأمامية. ويتكون الهرمون من ١٩٨ حمض أمينى ويحتوى على ثلاثة روابط ثنائية الكبريت (وزنه الجزيئى حوالى ٢٣,٠٠٠ فى الأغنام) . وهو متشابه فى التركيب مع هرمون النمو وهرمون لاكتوجين المشيمة .

الوظائف البيولوجية : يوجد للهرمون آثار عديدة فى الفقريات ولا يوجد لأى هرمون ببتيدى آخر هذا التنوع فى الآثار البيولوجية .

(أ) نمو وتطور الغدة الثديية وتكوين اللبن (Lactogenesis)– وجـــد فى عام ١٩٢٨ أن مستخلص النخامية ينشط إفراز اللبن عند حقنه فى الأرنب .. ولــذا فإن هرمون البرولاكتين يسمى كذلك الهرمون المفرز للبن lactogenic hormone . ومن الثابت أن تنظيم نمو الغدة الثديية وتخليق اللبن عمليات معقدة تتضمـــن إشــتراك عديد من الهرمونات (مثل الإستروجين – البروجسترون – الجلوكوكورتيكويــــدات – الإنسولين – هرمون النمو .. بجانب البرولاكتين)

(ب) إنتاج اللبن الحوصلى Crop Sac Milk – فى بعض الطيور مثــل الحمام واليمام doves ينظم البرولاكتين (الذى يزداد إفرازه أثناء الرقاد على البيـض) إنتاج اللبن الحوصلى. فتحت تأثير البرولاكتين ينشط إنقسام الخلايا الطلائية فى جـدار الحوصلة فى كل من الأنثى والذكر خلال رقادهم على البيض . وبزيادة إنقسام الخلايا الطلائية وتراكم الليبيدات بها تبدأ فى التحلل وتزال طبقات من الخلايا لتكـــون كتلــة غذائية وهذه تخرج من الفم (regurgitated) لتغذية صغار الطيور . وقد وجد كذلــك أن مستخلص نخامية البقر ينشط نمو الحوصلة اللبنية فى الحمام .

(جـ) آثار على التناسل – البرولاكتين يؤثر على التناسل فى كلا الجنســين . ففى **الأنثى** يعمل البرولاكتين على تنشيط الجسم الأصفر فى بعـــض الثدييــات مثــل الفئران (أى luteotropic) . ويعمل بالتنسيق مع LH و FSH على تنشيط تكويـــن الجسم الأصفر وإفرازه للبرجسترون – وإفراز البروجسترون من الجسم الأصفر لازم لنمو وتطور الرحم وتثبيط نمو حويصلات المبيض والتبويض . وكما ســبق يشــجع البرولاكتين عملية الرقاد على البيض فى الدجاج والحمام . وبسبب آثار الهرمون على الوظائف التناسلية فى الأنثى سمى بهرمون الأمومة hormone of maternity .

وفى **الذكور** يلعب البرولاكتين دورا فى تنظيم وظـــائف الخصيـــة فـــى بعــض الحيوانات القارضة، فإزالة النخامية فى الفئران البالغة يسبب فقد مستقبلات LH فـــى الخصية وبالتالى فقد إستجابة الخصية لهرمون LH . كذلك فإن البرولاكتين ينشط أثر هرمون التستسترون (عند حقنهما فى الفأر المخصى) على نمو البروستاتا .

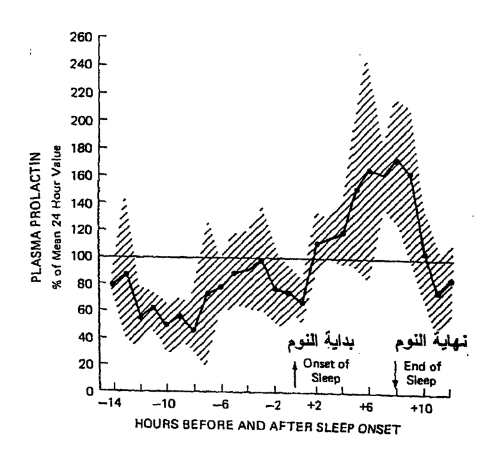
(د) آثار مورفولوجية – للبرولاكتين تأثيرات كبيرة على نمو وتشكل ووظائف عديد من الأنسجة الجلدية (integumental) مثل الشعر والغدد الدهنية فى الثدييــات ،

ونمو وتطور الريش فى بعض الطيور ، وانسلاخ الجلد فى بعض الزواحف (من المعروف أن الغدة الثديية تعتبر تحور فى الغدة العرقية) .

(هـ) **آثار أخرى للبرولاكتين**- له آثار هامة على إتزان الماء والأملاح .. كما أن له علاقة بهجرة الأسماك بين المياه العذبة والمالحة؛ البرولاكتين فى بعض الطيور يزيد من كمية الغذاء المتناولة وينشط نمو خلايا الجسم وزيادة الوزن ويشجع تخزين الدهون .

تنظيم إفراز البرولاكتين : يزداد تركيز البرولاكتين فى الدم عند البلوغ فى الإناث، لكن هذه الزيادة قليلة نسبيا بالمقارنة بالزيادة التى تحدث فى تركيز FSH و LH . وينشط إفراز البرولاكتين عند حقن **الإستروجين** - وهذا يفسر زيادة إفراز البرولاكتين عند البلوغ الجنسى . كذلك يزداد إفراز البرولاكتين تدريجيا أثناء الحمل ليصل إلى أقصاه قبل الولادة مباشرة . وتحتوى بعض النباتات على مركبات لها نشاط إستروجينى (وهذه المركبات عادة ليست إستيرويدية) وتنشط إفراز اللبن عن طريق تنشيط إفراز البرولاكتين . ونبات الحلبة غنى بالمركبات الإستيروجينية وينشط إدرار اللبن فى السيدات المرضعات .. كذلك البرسيم غنى بهذه المركبات وينشط إدرار اللبن فى الأبقار المنتجة للبن .

فى الإنسان مستوى الهرمون فى البلازما أعلى قليلا فى الإناث عنه فى الذكور. ويفرز الهرمون فى فترات معينة حيث يزداد إفرازه ليلا **أثناء النوم (شكل ٤-٢)** لكن ميعاد زيادة الإفراز وفترة الزيادة فى الإفراز ليست متطابقة مع الزيادة فى إفراز هرمون النمو. نصف عمر الهرمون ($T_{½}$) فى الدم حوالى ١٥ - ٢٠ دقيقة. وأكبر منشط لإفراز الهرمون هى **عملية الرضاعة nursing** .. ويتوسط إفراز الهرمون تنشيط حلمة الثدى أثناء الرضاعة وزيادة إفراز هرمون الأكسيتوسين **oxytocin**. ويثبط إفراز البرولاكتين من النخامية بواسطة prolactin-inhibiting factor (PIF) **(غالبا الدوبامين dopamine)** - ويقل أثر PIF بالقرب من نهاية الحمل وأثناء إدرار اللبن .. وكذلك عند إستخدام بعض العقاقير المهدئة neuroleptices ويوجد كذلك فى الطيور prolactin-releasing factor (PRF) .. ومن المحتمل وجود PRF فى الثدييات . وباستعمال هرمون البرولاكتين المعلم وجد أن سطح أغشية خلايا الثدى تحتوى على مستقبلات البرولاكتين والتى تتوسط آثار الهرمون على عملية تخليق اللبن .



شكل (٤ – ٢) : التغيرات اليومية فى إفراز هرمون البرولاكتين.

ويختلف مستوى هرمون البرولاكتين في الدم تبعا للنوع والجنس والحالة الفسيولوجية . ولا توجد تغيرات يومية كبيرة فى مستوى الهرمون .. لكن توجد تغيرات موسمية حيث يرتفع مستوى الهرمون صيفا بحوالى ٣-٧ مرات عنه فى الشتاء. ويبلغ مستوى الهرمون فى دم العجلات شتاء حوالى ٣ نانوجرام/مل فى حين يصل إلى ٥٠ نانوجرام/مل فى الأبقار الحلابة – وتسبب الرضاعة زيادة هذه المستويات ٣-٤ مرات.

٣. الهرمونات الجليكوبروتينية Glycoprotein Hormones

وتشمل ٣ هرمونات وهى TSH, FSH, LH – وهى تحتوى على جزيئات كربوهيدراتية مرتبطة بروابط تساهمية covalent bonds فى مكان أو أكثر على

جزيئاتها. وكل هذه الهرمونات تتكون من سلسلتين ببتيدية : α-subunit وهى متطابقة فى الثلاث هرمونات من نفس النوع من الحيوانات ؛ β-subunit وهى تختلف فى التركيب من هرمون لآخر .

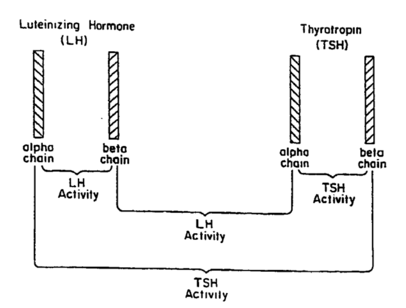
وتتكون α-subunit من ٨٩ حمض أمينى فى الإنسان ، ٩٦ حمض أمينى فى الثدييات الأخرى وتحتوى على خمس روابط ثنائية الكبريت . أما β-subunit فتتكون من ١١٢-١١٨ حمض أمينى فى TSH ، ١١٧-١٢١ حمض أمينى فى كل من LH, FSH للأنواع المختلفة من الثدييات وتحتوى على ستة روابط ثنائية الكبريت . وسلسلتى الأحماض الأمينية تخلق مستقلة عن بعضها تحت تأثير وراثى مباشر ، أما إرتباط جزيئات الكربوهيدرات فتحدث بعد التخليق على الريبوسومات وينظمها إنزيمات glycosyl transferases الموجودة فى جهاز جولجى.

السكريات المشتركة فى تكوين الهرمونات الجليكوبروتينية هى: D-mannose و D-galactose و L-fucose و D-glucosamine .. إلخ - ووحدات الكربوهيدرات الموجودة فى α-subunits هامة للوظائف البيولوجية لهذه الهرمونات حيث تساعد على نقل الإشارة البيولوجية للهرمون من المستقبل إلى إنزيم الأدينيال سيكلاز (AC). وأثبتت إعادة إتحاد α-subunits مع β-subunits أن **تخصص الهرمون** ناتج عن الـ **β-subunit** (شكل ٤-٣) ، فى حين أن α-subunit لازمة لتنشيط إنزيم AC وكذلك تحدث فى β-subunit (المتخصص للإرتبط بالمستقبل) التغيير التركيبى اللازم لهذا الإرتباط .

(أ) الهرمون المنشط للغدة الدرقية

Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)

أثبتت التجارب القديمة أن إزالة الدرقية ينتج عنها فشل أبوذنيبة فى التحور إلى ضفادع بالغة – ويحدث ذلك أيضا عند إزالة النخامية فى أبوذنيبة . ويمكن إحداث التحور فى أبو ذنيبة المزال منه الدرقية بإضافة مستخلص الدرقية إلى الماء الذى يسبح فيه .. كذلك فإن مستخلص النخامية ينشط التحور فى أبو ذنيبة المزال منه النخامية (وليس فى أبوذنيبة المزال منه الدرقية) . وأشارت هذه النتائج إلى أن النخامية هى مصدر لمادة لازمة لتنشيط الدرقية لإنتاج هرمون لازم للتحور .



شكل (٤ – ٣): السلسلة (β) فى الـــهرمونات الجليكوبروتينيـــة تحـــدد تخصـــص الهرمون.

وتم عزل ومعرفة تركيب T_4 و T_3 من الدرقية . كذلك تم عزل ومعرفة تركيب TSH من النخامية الذى يخلق فى الـ thyrotrophs ويبلغ وزنـــه الجزيئـــى نحـــو ٣٠,٠٠٠ . وقد وجد نشاط TSH فى نخامية جميع الفقاريات التى فحصت .

مستوى TSH فى البلازما فى الظروف العادية فـــى الإنســـان حوالـــى ١ – ٢ نانوجرام/مل . وعند نقص نشاط الغدة الدرقية قد يرتفع مســـتواه بمقـــدار ٥٠ مـــرة بالمقارنة بالمستوى الطبيعى . وتركيز الهرمون فى الجاموس الجاف والحلاب نحـــو ٢٣,٧ و ٢٦,١ نانوجرام/ مل على التوالى – ويزيد التركيز فـــى الجـــاموس عـــالى الإدرار إلى حوالى ٢٩,٥ نانوجرام/ مل . ونصف عمر الـــهرمون فـــى الـــدم ($T_{½}$) حوالى ٣٠ دقيقة .

الوظائف البيولوجية : كما يدل عليه الإسم فإن الوظيفة الرئيسية لهرمون TSH هو تنظيم نشاط الغدة الدرقية. والهرمون فى الضفادع مسئول عن تنظيم عملية التحور فى أبو ذنيبة، وفى الثديات يلعب دورا هاما فى عملية توليد الحرارة thermogenesis . والهرمون قد يلعب دورا فى تنظيم إفراز هرمون البرولاكتين.

(ب) الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية

Gonadotropic Hormones (GTH)

الغدد الجنسية gonads تشمل المبيض ovary أو الخصية testis –وتقوم بإفراز هرمونات إستيرويدية تنظم نمو وتطور عديد من الأعضاء والأنسجة . وفى العديد من الحيوانات فإن إزالة النخامية تؤدى إلى ضمور الغدد الجنسية ، وحقن مستخلص النخامية فى هذه الحيوانات يعيد نشاطها . ويحتوى مستخلص النخامية على هرمونين منشطين للغدد الجنسية (gonadotropins) .. وهذين الهرمونين متشابهين فى التركيب الكيميائى (ووزنهما الجزيئى حوالى ٣٢,٠٠٠) ويكمل كل منهما عمل الآخر:

(١) الهرمون المنبه للحويصلات Follicle-Stimulating Hormone (FSH) : بعد صعوبات فى البداية تم فصله مؤخرا عن LH. دور FSH فى **الأنثى** أنه ينشط نمو وتنبيه حويصلات المبيض عن طريق إرتباطه مع الخلايا الحبيبية granulosa cells فى الحويصلات النامية ، وتتوسط cyclic AMP أثر الهرمون على هذه الخلايا . وفى **الذكر** فإن FSH يسبب زيادة عدد مستقبلات LH فى خلايا ليدج فى الخصية لذا تصبح أكثر حساسية لفعل LH فى إنتاج هرمون التستسترون . كذلك يعمل الهرمون بالتنسيق مع LH فى تنشيط تخليق الحيوانات المنوية spermatogenesis – وعلى وجه الخصوص فإن FSH ينشط تخليق البروتين الرابط للأندروجين (ABP) androgen-binding protein فى خلايا سيرتولى فى الخصية .

•هرمون FSH يحتوى على كمية أكبر من حامض السيالك sialic acid عما فى هرمونى LH أو TSH ويرتبط بالسلسلة بيتا – وهو ضرورى للنشاط البيولوجى لهرمون FSH. تركيز الهرمون فى دم الأغنام حوالى ٨٠ نانوجرام/مل قبل الشق ويصل إلى ٤٥٠ نانوجرام/مل عند الشبق ، وفى الأبقار والجاموس يكون التركيز فى

معظم أيام دورة الشياع ١٠-١٢ نانوجرام/مل وفى يوم الشبق يصـــل إلـــى ٦٠-٨٠ نانوجرام/مل . ومتوسط تركيز الهرمون فى الإنسان ١-٢ نانوجرام/مـــل. ونصــف عمر ($T_{½}$) الهرمون فى الدم ٢-٤ ساعات.

(٢) هرمون التبويض (LH) Luteinizing Hormone : يعمل فـــى الأنثى على تنشيط عملية التبويض وبداية تكوين الجسم الأصفر فى معظـــم الثدييـــات (فى الفئران يحتاج تنشيط الجسم الأصفر إلى هرمون البرولاكتين) . وفى الذكر يعمـل LH على تنشيط إفراز هرمون التستستيرون (بواسطة خلايا ليـدج Leydig cells أو الخلايا البينية interstitial cells) من الخصية .. وتطور الخصائص الجنسية الثانوية فى الذكر. وقد يسمى الهرمون فى الذكر بإسم الهرمون المنبه للخلايا البينية (ICSH) . وحيث أن هرمون التستستيرون لازم لنضج الحيوانات المنوية فإن هرمون LH يؤثر بطريقة غير مباشرة على عملية تكوين الحيوانات المنوية . وأثر LH على خلايا ليدج يعتمد على فعل FSH فى تكوين (زيادة) مسقبلات LH فى هـــذه الخلايـــا. متوســط تركيز الهرمون فى الـــدم فـــى الأبقـــار يـــتراوح بيـــن ٠,٣-١,٨ ، ١٥-٦٥ ، ٠,٦ نانوجرام/مل خلال فترة ما قبل الشياع ، الشياع ، وأثناء الحمل على التوالى . وكـــان متوسط التركيز فى الإنسان ٢-٤ نانوجرام/مل. ونصف عمر هرمون LH فى الـــدم حوالى ٣٠ دقيقة .

وتوجد هرمونات أخرى جليكوبروتينية تفرز من أماكن غير النخامية ولها نشـــاط منبه للغدد الجنسية . ومن أمثلتها :

(أ)هرمون ســـيرم الفـــرس الحـــامل Pregnant Mare Serum (PMS) – مصدره رحم الفرس الحامل .. ويظهر فى الدم إبتداء من اليوم ٤٠ بعــد الحمل ويستمر فى الدم حتى الشهر السادس..وله آثار بيولوجية قريبة مـــن FSH .ولا يظهر فى البول.

(ب)الهرمون الكريونى الآدمـــى المنبـــه للغـــدد الجنســـية Human Chorionic Gonadotropin (HCG) – مصدره المشيمة ويظهر فـــى دم وبول السيدات الحوامل بعد أسبوع تقريبا من بداية الحمل ويصل لأعلى مستوى بعـــد ثلاثة أشهر من الحمل. ونصف عمره فى الدم حوالى ٨ ساعات . وهو مشابه لهرمون LH فى تركيبه وفى أثره البيولوجى. ويعمل HCG على تنشيط الجسم الأصفر عنـــد

بداية الحمل .. كما أنه قد يصل إلى دم الجنين وينشط غدده الجنسية . وفي الأجنة الذكور ينشط إفراز هرمون التستسترون من الخصية والذى يعمل على نزول الخصية إلى كيس الصفن قبل الولادة .

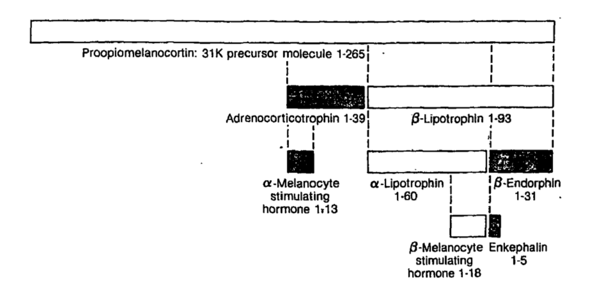
٤. البروأوبيوميلانوكورتين Proopiomelanocortin (POMC) (أى بادئ الميلانوتروبين والكورتيكوتروبين ومخدر المخ)

هو بروتين كبير (وزنه الجزيئى ٣١,٠٠٠) عزل من النخامية الأمامية ومن الفص الأوسط. ويحتوى هذا البروتين على سلسلة أحماض أمينية تكون الكورتيكوتروبين **ACTH** (٣٩ حمض أمينى) , وسلسلة تكون بيتاليبوتروبين (β-lipotropin **LPH**) (٩٣ حمض أمينى). بيتاليبوتروبين β-LPH قد تنقسم إلى ألفا ليبوتروبين α-LPH (٦٠حمض أمينى) وبيتا إندورفين **β-endorphin** (٣١ حمض أمينى). عند النهاية الكربوكسيلية من جزئ α-LPH يوجد جزئ **β-MSH** (٢٢ حمض أمينى فى الإنسان و ١٨ حمض أمينى فى الأنواع الأخرى) . جزئ بيتا إندورفين يحتوى على خمسة أحماض أمينية عند النهاية الأمينية وتكون ميثايونين – إنكفالين **methionine-enkephalin** ، وهذان المركبان يعملان فى الجهاز العصبى كهرمونات مسكنة للألم analgesic فى الإنسان (شكل ٤-٤) .

فى النخامية الأمامية تعمل الإنزيمات داخل خلايا corticotrophs بفصل جزئ ACTH من بروأوبيوميلانوكورتن (POMC) ، فى حين فى الفص الأوسط تعمل الإنزيمات بفصل جزئ α-MSH (١٣ حمض أمينى) من POMC . وتحرر بقية مكونات POMC مع ACTH أو α-MSH عند طرد الحويصلات المفرزة عن طريق exocytosis (الطرد الخلوى) . ACTH و α-MSH متشابهة فى التركيب الكيميائى وتؤثر على النسيج الهدف للهرمون الآخر (أى على الخلايا الصبغية وغدد الأدرينال على التوالى) .

(أ) الهرمون المنبه لقشرة الأدرينال Adrenocorticotropic Hormone (ACTH) : هذا الهرمون ينشط قشرة الأدرينال (الغدة الجاركلوية) لإفراز عديد من الهرمونات الإستيرويدية التى تؤثر بدرجة كبيرة على تمثيل الكربوهيدرات والإليكتروليتات electrolytes . وفى معظم الثدييات فإن الأنسجة المنتجة للإستيرويدات تحيط بنخاع الإدرينال وتكون ما يسمى بقشرة الأدرينال . وعند

إزالة النخامية يحدث ضمور لقشرة الأدرينال ويعود نشاطها (ونموها) فى الحيوانـــات عند حقنها بمستخلص النخامية.



شكل (٤ – ٤): مكونات بادئ الميلانوتروبين والكورتيكوتروبيـــن ومخـــدر المـــخ (POMC).

وقد تم عزل ومعرفة تركيب هرمون الكورتيكوتروبين ACTH من النخاميـــة. ويخلق ACTH فى الخلايا القاعدية basophils فى النخاميـــة الأماميـــة . وخلايـــا corticotrophs عادة تصبح غير قابلة للصبغـــة (chromophobic) عنـــد زيـــادة نشاطها بدرجة كبيرة وزيادة إفراز الحبيبات منها . وهرمون ACTH هـــو أصغـــر هرمون ببتيدى فى النخامية الأمامية ويتكون من سلسلة واحدة مستقيمة من ٣٩ حمض أمينى (وزنه الجزيئى ٤,٥٠٠) . وتوجد إختلافات فى التركيب بين الأنواع المختلفـــة من الحيوانات وذلك بين الأحماض الأمينية عند ٢٤-٣٣ .

ومستوى ACTH في الدم منخفض (حوالى ٠,٠٣ نانوجرام/ مـل) .. ويزيـد المستوى في الصباح عنه في المساء والعكس في الحيوانات الليلية . وتحت ظـروف الضغوط يرتفع مستوى الهرمون في الدم بدرجة كبيرة في فترة قصيرة ليصـل إلـى حوالى ٧ نانوجرام/ مل في الفئران . ونصف العمر ($T_{½}$) لهرمون ACTH في الـدم حوالى ٦ دقائق . وقد تم التخليق صناعيا لهرمونات $ACTH_{(1-19)}$ و $ACTH_{(1-24)}$ وهى نشطة بيولوجيا .

الوظائف البيولوجية : (١) الأثر الرئيسى لهرمون ACTH هو تنشيط نمـو قشرة الأدرينال وتنشيط تخليق هرموناتها الإستيرويدية . هرمونى الكورتيكوسـتيرون corticosterone والكورتيزول cortisol هى الجلوكوكورتيكويدات الرئيسية المنتجة بواسطة قشرة الأدرينال إستجابة للتنشيط بهرمون ACTH وهى هامـة فـى تمثيـل الكربوهيدرات . (٢) الأحماض الأمينية الأولى (من ١-١٣) فـى هرمـون ACTH متطابقة مع α-MSH لذا فإن ACTH له نشاط مماثل لـ α-MSH . وعند زيـادة إفراز ACTH بدرجة كبيرة (كما فى حالة مرض كوشنج أو بعض حـالات مـرض أديسون) تحدث زيادة تكوين الصبغة hyperpigmentation في الجلـد . (٣) فـى بعض الأنواع من الحيوانات يوجد لهرمون ACTH نشاط محلل للدهـون lipolytic (وهذا الأثر يوجد أيضا فى α-MSH) . وأثر ACTH على خلايا قشرة الأدرينـال والخلايا الصبغية والنسيج الدهنى يتوسطه تنشيط إنزيم AC وتكوين cyclic AMP . (٤) كذلك يوجد ACTH فى خلايا عصبية خاصة فى المخ حيث يعمل كببتيد عصبـى فى عمليات لها علاقة بالذاكرة memory والتعلم learning .

(ب)الهرمون المنبه لخلايا الميلانيـن Melanocyte-Stimulating Hormone (MSH) : يناقش مع الفص الأوسط للنخامية .

□ □ □

الفص الأوسط للنخامية
The Pars Intermedia

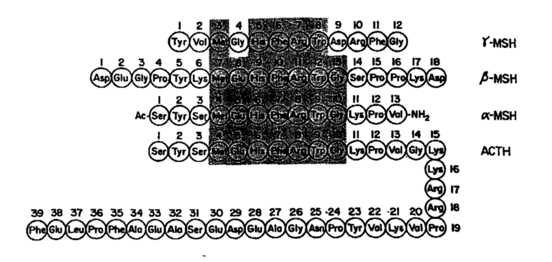
الفص الأوسط للنخامية لا يوجد فى الطيور وغير موجود فى بعـض الثدييـات مثل الحوت والفيل .. ويوجد فى جنين الإنسان لكن يختفى عند البلوغ . حجم الفـص

الأوسط فى الزواحف يتناسب طرديا مع مقدرة الحيوان على تغيير اللون مـــع البيئـــة الخارجية ، وهو كبير فى السحلية lizard التى لها مقدرة كبيرة على التغير فى اللون. وفى بعض الثدييات يتناسب حجم الفص الأوسط مع نوع البيئة الخارجية حيث يكـــبر فى الثدييات التى تعيش فى بيئة جافة . حقن الفأر بمحلول ملحى مركـز hypertonic أو عند تعريضه للجفاف ينتج عنه تضخم فى خلايا الفص الأوسط .. مما يشير إلــــى دور الفص الأوسط فى تنظيم الإليكتروليتات . والفص الأوسط قليل التمويل الدمـــوى بالمقارنة بأجزاء النخامية الأخرى أو الغدد الصماء عموما .

الهرمونات المنبهة لخلايا الميلانين
Melanocyte-Stimulating Hormones (MSH)

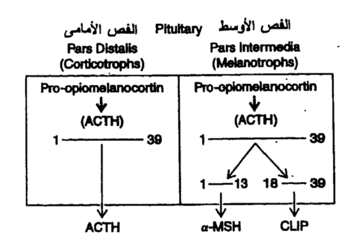
تركيب وتخليق الميلانوتروبين :

هرمـــون α-MSH وببتيـدات أخـــرى قريبـــة لـــه فـــى الـــتركيب (تســـمى melanotropins) توجد فى النخامية والمخ (شكل ٤-٥). وتؤثر هـــذه الـــهرمونات على خلايا حاملة للصبغة (ومنها الخلايا المحتوية على الميلانيـــن melanophores) والتى تسبب اللون فى الجلد .



شكل (٤ – ٥): التشابه فى التركيب بين α , β , γ - MSH وهرمون ACTH.

فى الفص الأمامى للنخامية يفرز ACTH من خلايـــا corticotrophs تحــت ظــروف فســيولوجية خاصـــة لتنظيــم قشــرة الأدرينـــال حيــث يفصــل مــــن بروأمبيوميلانوكورتين pro-opiomelanocortin (POMC) . وفى **الفص الأوسـط** توجد إنزيمات داخل الحويصلات المحتوية على POMC وهذه الأنزيمــــات تحــول ACTH إلى **α-MSH** (الأحماض الأمينية ١-١٣ مــن جــزئ ACTH) والببتيــد المشابه للكورتيكوتروبين corticotropinlike peptide **(CLIP)** وهى الأحمــاض الأمينية ١٨ – ٣٩ من جزئ ACTH (**شكل ٤–٦**) . بعد فصل α-MSH يحدث لها amidation (عند النهاية الكربوكسيلية) و acetylation (عند النهايـــة الأمينيــة) . وتحتوى ACTH و α-MSH و β-MSH على سلسلة ببتيدية مكونة من ٧ أحمــاض أمينية متشابهة فى الثلاث مركبات (**شكل ٤–٥**) . الميلانوتروبين α-MSH مماثلـــة للـــ ١٣ حمض أمينى الأولى فى ACTH، أما β-MSH فيوجد إختلافات فى تركيبها بإختلاف الأنواع . ويبلغ تركـــيز الـــهرمون بـــالغدة النخاميـــة نحــو ٣٥٠ وحــدة دولية/ملليجرام فى الإنسان ، ٣٠٠ فى الخيول ، ٨٠ فى الماشية ، ٣٥ فى الأغنـــام ، ٠,٧ فى الفئران.



شكل (٤ – ٦): POMC تعمل كبـــادئ لتخليق ACTH فى النخامية الأماميـــة وα-MSH فى النخامية الخلفية .

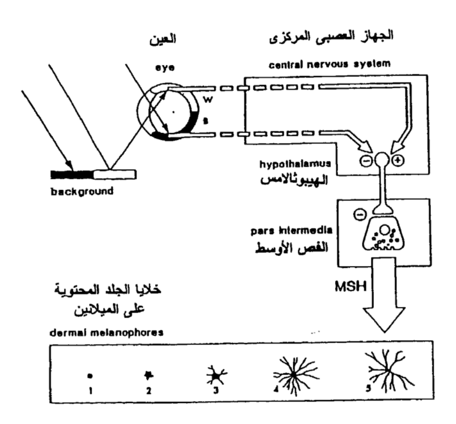
تنظيم إفراز الميلانوتروبين MSH

الهيبوثالامس تلعب دور مثبط على إفراز الميلانوتروبين .. لذا فإن إزالة الصلة بين الهيبوثالامس والفص الأوسط (مثل قطع عنق النخامية أو غرس الفص الأوسط فى مكان بعيد عن الهيبوثالامس أو تحضين النخامية معمليا in vitro) ينتج عنه زيادة إفراز الميلانوتروبين . الدوبامين (DA) dopamine هو العامل الموجود بالهيبوثالامس المسئول عن تثبيط إفراز الميلانوتروين . وقد وجد أن تحضين الفص الأوسط للنخامية (in vitro) مع الدوبامين (وكذلك مع الإبنفرين أو النورإبنفرين) يثبط إفراز الميلانوتروبين .

وفى الحيوانات التى تغير اللون إستجابة للبيئة (لون فاتح أو لون غامق) – عند وجود الحيوان فى بيئة داكنة ينعكس ضوء قليل إلى شبكية العين ، وعند وجود الحيوان فى بيئة فاتحة ينعكس ضوء أكثر إلى شبكية العين (**شكل ٤-٧**) . وتستقبل الإشارات الضوئية من البيئة بواسطة العين – ثم تنتقل إلى الخلايا العصبية فى الهيبوثالامس حيث توجد خلايا عصبية منتجة لكاتيكولات الأمين (الدوبامين) وخلايا عصبية منتجة للأسيتيل كولين .. وكلاهما تحدث تشابك عصبى مع الخلايا المنتجة لهرمون MSH فى الفص الأوسط للنخامية .

وفى البيئة **الفاتحة** ينشط الضوء إفراز الدوبامين من الهيبوثالامس الذى يذهب إلى الفص الأوسط حيث يرتبط مع مستقبلات الدوبامين فى أغشية الخلايا . الدوبامين يجعل خلايا الفص الأوسط فى صورة "زائدة الإستقطاب hyperpolarized" وهذا يثبط إفراز الميلانوتروبين وتتحول الحيوانات إلى اللون الفاتح . أما فى البيئة **الداكنة** فيحدث العكس – قلة الضوء تثبط إفراز الدوبامين من الهيبوثالامس ويحدث "زوال الإستقطابdepolarization" فى الفص الأوسط وينشط إفراز الميلانوتروبين وتتحول الحيوانات إلى لون غامق. الخلايا المفرزة للأسيتيل كولين فى الهيبوثالامس تعارض أثر الدوبامين – حيث تمنع إفراز الدوبامين .. وتحدث إزالة الإستقطاب فى الخلايا المفرزة لهرمون الميلانوتروبين وبذا يزداد إفراز الميلانوتروبين . أى يتم إفراز الميلانوتروبين إذا تغلبت الأعصاب المفرزة للأسيتيل كولين (إزالة الإستقطاب) على مقدرة الأعصاب المفرزة للدوبامين (زيادة الإستقطاب المثبطة) . والتوازن بين هذين النوعين المتعارضين يعدل (modulate) كمية الميلانوتروبين المفرزة .

عند تحضين نخامية الضفدعة (in vitro) وجـــد أن الدوبــامين و GABA و neuropeptide Y (NPY) تثبط إفراز α-MSH ، فى حيـــن أن CRH و TRH والسيروتونين تنشط الإفراز.



شكل (٤ – ٧): الإستجابة الهرمونية – العصبية لتنظيم توزيع الصبغة فى الخلايـــا الصبغية فى جلد الضفدعة خلال عملية التكيف مـــع لـــون البيئـــة المحيطة.

الوظائف البيولوجية لهرمون الميلانوتروبين MSH

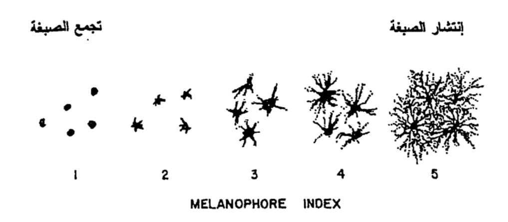
الوظيفة الرئيسية لهرمون MSH هى تنشيط تكوين صبغة الميلانين فى الجلـــد فى معظم أنواع الفقاريات . وفى الثدييات وغيرها من الفقريات توجد الخلايا المحتوية على الصبغة فى الطبقات السفلى من البشرة وتسمى هذه الخلايـــا خلايـــا الميلانيـــن

melanocytes . وتستعمل هذه الخلايا الحامض الأمينى التيروسين tyrosine وواحد أو أكثر من الإنزيمات (منها إنزيم tyrosinase) لتكوين مركب الميلانين melanin من التيروسين. ويرتبط الميلانين مع أحد التراكيب الخلوية الدقيقة التى عند إمتلائها بالميلانين تسمى "حبيبة الميلانين melanin granule" . وتوجد أنواع مختلفة من الميلانين (بنى – أسود – أحمر) .

وتهاجر حبيبات الميلانين المتكونة تحت تأثير هرمون الميلانوتروبين MSH إلى زوائد الخلايا الشجيرية dendrites وتتحرر فى الخلايا المحيطة فى البشرة .. حيث تعمل فى الإنسان كساتر ضد الأشعة فوق البنفسجية. خلايا الميلانين فى الشعر توجد فى حويصلات الشعر hair follicles وتسبب صبغ الشعر، وكذلك تسبب صبغ الريش فى الطيور . وتعمل MSH والهرمونات الإستيرويدية مع بعضها أو بالتتابع على إنتاج الميلانين فى خلايا الميلانين فى الحويصلات لإعطاء الشعر ألوانه المميزة. وتحدث تغيرات موسمية فى نشاط الخلايا الصبغية لتساعد الحيوان على التوافق مع التغيرات فى الظروف البيئية .

والتغيرات المورفولوجية فى اللون تنتج من التغيرات فى عدد الخلايا الصبغية ومقدرتها على تكوين الصبغة فى الجلد . فمثلا الضفادع تغير لونها حسب التغيرات فى لون البيئة المحيطة عندما تحدث لفترة طويلة ، كذلك تتغير عدد خلايا الميلانين فى بشرة هذه الحيوانات بدرجة كبيرة. وقد وجد إرتفاع فى مستوى α-MSH فى دم الضفادع فى بيئة داكنة عنه فى بيئة فاتحة اللون . وينظم هذا التغير المورفولوجى فى اللون بواسطة الميلانوتروبين – ويظهر تضخم وزيادة فى عدد خلايا الميلانين استجابة للهرمون . الفص الأوسط من النخامية غير موجود فى الطيور أو فى الإنسان البالغ ، لذا فمن المحتمل أن بعض خلايا pars distalis فى الفص الأمامى تخلق وتفرز α-MSH . والخلايا الصبغية فى الإنسان لها المقدرة على الإستجابة لهرمون MSH – فعند تكرار حقن α-MSH فى الأشخاص داكنى اللون يزداد تكوين الصبغة فى الجلد بعد أيام قليلة . تكوين الصبغة فى جلد الإنسان تتحكم فيها عوامل وراثية .. وطاقة الشمس تؤثر مباشرة وتزيد نشاط تكوين الصبغة فى الخلايا الصبغية. كذلك فيتامين D_3 الذى يتكون فى الجلد إستجابة لأشعة الشمس قد ينشط تكوين الصبغة مباشرة أو تآزريا مع هرمونات أخرى فى الجسم .

كثير من الفقريات ذات الدم البارد (الأسماك – البرمائيات – والزواحف) تتكيف بسرعة للون البيئة الخارجية التى تعيش فيها – فبعضها (مثل الحرباء chameleon) تستطيع تغيير اللون من الأخضر الفاتح إلى البنى الغامق فى دقائق قليلة عند نقلها من مكان فاتح اللون إلى مكان غامق اللون . وهذا التغير السريع فى اللون لا يتضمن تغيير فى كمية الصبغة فى الجلد بل يتضمن تغيرات فى شكل الخلايا الملونة فى الجلد (إنتشار أو تجمع) (شكل ٤-٨) .



شكل (٤ – ٨): إنتشار وتجمع الصبغة فى الخلايا الصبغية إستجابة لهرمون MSH أو البيئة المحيطة فى الحيوانات ذات الدم البارد.

وبجانب الأثر الرئيسى لهرمون الميلانوتروبين فى تنظيم التغيرات فى اللون .. توجد وظائف أخرى للهرمون:

١. **إفراز هرمون النمو:** حقن α-MSH فى وريد الأطفال الصغيرة الحجم (قبل البلوغ) سبب إفراز فورى لهرمون النمو . كذلك فإن حقن α-MSH ينشط النمو فى أجنة الفئران المنزوع منها النخامية وهى فى الرحم. أى أن α-MSH ينشط إفراز هرمون النمو ، بجانب أن له أثر مباشر فى تنشيط النمو فى الجنين .

٢. **إفراز هرمون الألدوستيرون :** β-MSH (جزء من بيتاليبوتروبين β-LPH) تنشط إفراز الألدوستيرون من قشرة الأدرينال – حيث تعمل عن طريق

مستقبل على أغشية خلايا قشرة الأدرينال مستقل عن المستقبلات التى تستجيب لـ ACTH أو أنجيوتنسين-٢ angiotensin II. وتشير البحوث إلى أن α-MSH و β-MSH و β-LPH قد تنظم إنتاج الألدوستيرون من الأدرينال .

٣. **التنظيم الحرارى** : الميلانوتروبين قد تشترك فى التنظيم المركزى لدرجة حرارة الجسم والحمى. تسبب كل من α-MSH و ACTH انخفاض درجة حرارة الجسم hypothermia عند حقنها فى بطينات المخ فى الأرنب ، وكانت الاستجابة متناسبة مع الجرعة المعطاة .

٤. **أثر MSH على السلوك (Behavior)** : الميلانوتروبين (MSH) تؤثر على نشاط الجهاز العصبى المركزى فى حيوانات التجارب وفى الإنسان – وهذه تشمل الإثارة arousal ، زيادة الدافع motivation ، طول فترة الانتباه ، الذاكرة ، وزيادة القدرة على التعلم . α-MSH والببتيدات المشابهة قد تعمل كناقل عصبى أو معدل عصبى داخل المخ . ومن المحتمل إمكان إستعمال هذه الببتيدات لتحسين المقدرة على تأقلم الجهاز العصبى ومعارضة الإضطرابات فى الإدراك المرتبطة بالتقدم فى العمر .

الميلانوتروبين أثناء الحمل :

فى فترة الحمل تصبغ الحلقة (areola) حول حلمة الثدى nipple فى أنثى الإنسان بلون داكن – وتزيد بدرجة كبيرة فى الثلث الأخير من الحمل وتقل تدريجيا بعد الولادة. زيادة الصبغة قد يكون سببه إرتفاع مستوى α-MSH فى الدم .. وربما أيضا إرتفاع مستوى الهرمونات الجنسية الإستيرويدية التى لها القدرة على تكوين الصبغة فى بعض الأنواع . ويزداد مستوى MSH فى الدم والبول فى فترة الحمل – ومصدره غالبا الجنين حيث من المعتقد أن **نخامية الجنين** (وليس نخامية الإنسان البالغ) تنتج α-MSH . وتشير بعض الأبحاث إلى إحتمال زيادة نشاط الفص الأوسط للأنثى الحامل .

تسود **α-MSH** و **CLIP** خلال الفترة الجنينية فى الإنسان والقرد وتختفى عند البلوغ، كذلك فإن **الإندروفين (β-endorphin)** تسود خلال الفترة الجنينية مما يشير إلى قيام هذه المركبات بدور فسيولوجى فى الجنين . MSH المفرز من الجنين (أو من المشيمة) قد يعمل كمنبه **لتنشيط الأدرينال فى الجنين** . وتحتوى قشرة الأدرينال

فى جنين الإنسان على ما يسمى "بالمنطقة الجنينية fetal zone" وحجمها كبير فى الجنين وتضمر بعد الولادة .. حيث تتضخم الطبقة الخارجية من القشرة لتكوين طبقة القشرة المستديمة . والمنطقة الجنينية تستجيب لـ α-MSH (بدلا من ACTH) ، فى حين تستجيب منطقة القشرة المستديمة لـ ACTH (بدلا من α-MSH) . وقرب الولادة يزداد إنتاج ACTH بدرجة كبيرة بالمقارنة بالببتيدات الصغيرة مثل α-MSH و CLIP . كذلك يحدث قبل الولادة فى بعض الأنواع مثل الأغنام زيادة إفراز الكورتيزول من قشرة الأدرينال فى الجنين – وهذا يساعد على الولادة حيث أن حقن ACTH أو الكورتيزول فى النصف الثانى من الحمل فى الأغنام يسبب ولادة قبل الأوان (premature) . أى أن الآلية التى تتحكم فى الولادة هى "التحول فى تخليق ببتيدات النخامية من إنتاج α-MSH فى الفص الأوسط إلى تخليق ACTH فى النخامية الأمامية" – وبالتالى إنتاج الكورتيزول بواسطة قشرة أدرينال الجنين المستديمة .

ومستويات البيتاإندورفين **β-endorphins** (مواد منتجة داخل الجسم تشبه المورفين Endogenous morphinelike substances**)** أكثر فى نخامية الجنين عنها فى نخامية الإنسان البالغ . وإستنتج بعض الباحثين أن عملية الولادة تتضمن صدمات سيكولوجية شديدة للجنين ولذا يحتاج إلى تقليل الإحساس بهذه الصدمات عند الولادة .. ووجود الإندروفين فى البلازما عند الولادة قد يساعد على حماية الوليد من هذه الصدمات . وقد وجد كذلك أن CRH ينشط إفراز كل من ACTH و α-MSH مما يشير إلى أن α-MSH يلعب دورا فى **الاستجابة الفسيولوجية للضغوط stress.**

آليات عمل الميلانوتروبين MSH :

الميلانوتروبين MSH يسبب إنتشار حبيبات الميلانين فى الزوائد الشجيرية فى الخلايا الملونة. ويعتبر Cyclic AMP هى الرسول الثانى فى فعل MSH – حيث أن MSH تزيد تركيز cyclic AMP فى خلايا جلد الضفدعة .. وأن cyclic AMP (أو الثيوفيلين) تسبب إنتشار حبيبات الميلانين .

كذلك فإن **الإبنفرين والنورإبنفرين** تسبب انتشار حبيبات الميلانين فى الخلايا الملونة . والمستقبلات الأدرينرجية -β (β-adrenergic receptors, **β-AR**) تتوسط أثر كاتيكولات الأمين على إنتشار حبيبات الميلانين – وهذه المستقبلات مختلفة عن

مستقبلات α-MSH . المستقبلات الأدرينرجية ألفا α-AR تعارض أثر الميلانوتروبين أو الأثر على β-AR لإنتشار حبيبات الميلانين – حيث أن تنشيطها بواسطة كاتيكولات الأمين تسبب تجميع الصبغة (فقد اللون) فى الحيوانات ذات الدم البارد .. وهذه المعارضة سببها أن تنشيط α-AR يسبب نقص تكوين cyclic AMP. البروستاجلاندينات كذلك تسبب إنتشار حبيبات الميلانين فى الخلايا الصبغية فى الأسماك والبرمائيات.

الهرمون المسبب لتجميع (تركيز) صبغة الميلانين
Melanin-Concentrating Hormone (MCH)

عديد من الفقريات الدنيا تظهر التغيرات فى اللون عن طريق تنظيم مزدوج بواسطة هرمونين من النخامية مضادة لبعضها : هرمون α-MSH يسبب إحداث اللون الداكن فى الجلد فى عديد من الحيوانات عن طريق تنشيط إنتشار حبيبات الميلانين داخل خلايا الميلانين؛ وهرمون **MCH** مضاد لهرمون α-MSH ووجد فى نخامية الأسماك (عام ١٩٥٥) وتم عزله منها وعرف تركيبه (١٧ حمض أمينى) (شكل ٤–٩) .

```
┌Met-Thr-Asp-H
│
│      ┌──────────────────────────────────────┐
└Arg-Cys-Met-Val-Gly-Arg-Val-Tyr-Arg-Pro-Cys-Trp┐
      5                 10                 15  │
                                               │
                                   HO-Val-Glu ─┘
```

شكل (٤ – ٩):التركيب الكيميائى لجزئ الهرمون المسبب لتجميع صبغة الميلانين (MCH) فى الأسماك.

ويسبب هذا الهرمون فقد اللون فى الجلد عن طريق تجميع حبيبات الميلانيـــن داخــل خلايا الميلانين عند حقنه فى الأسماك – وهو فعال عند تركيزات منخفضة .. وخلـــق مشابهات له ويؤثر فى جميع الأنواع من الأسماك . كذلك وجد MCH فــــى بعــض الثدييات حيث وجد فى هيبوثالامس الفأر rat-MCH (rMCH) ويتكون مـــن ١٩ حمض أمينى ويقع عند النهاية الكربوكسيلية لبروتين كبير يتكون مـــن ١٦٥ حمــض أمينى . وقد وجد MCH فى المخ والنخامية فى عديد من الفقريات.

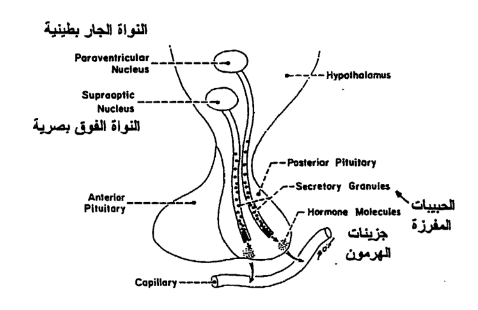
وأوضحت التجارب أن MCH يثبط إفراز ACTH من نخامية الفأر (in vitro) ويثبط إفراز MSH من نخامية الأسماك (in vitro) – مما يشـــير إلـــى أن MCH هرمون ببتيدى عصبى يعمل كهرمون منبه للنخامية hypophysiotropic factor .

□ □ □

هرمونات النخامية العصبية (الخلفية)
Neurohypophysial Hormones

النخامية الخلفية منشأها عصبى (neural ectoderm) – وتتكون من نــــهايات ألياف عصبية وأوعية دموية .. وتحتـــوى كذلـــك علـــى مكونـــات خلويـــة تســـمى pituicytes ووظائفها غير معروفة . إحداث إتلاف lesion فى مناطق خاصة فـــى الهيبوثالامس يؤدى إلى تحلل الفص العصبى للنخامية وإضطراب فى إتزان المــــاء . والخلايا العصبية فى الفص العصبى منشأها زوجين من الأنوية فى الهيبوثالامس وهى **الأنوية الفوق بصريـــة** (SON) supraoptic nuclei **والأنويـــة الجنـــب بطينيـــة** paraventricular nuclei (PVN) (شكل ٤–١٠) .وتحتوى هذه الخلايا العصبيـــة على مواد قابلة للصبغ تسهل تتبع طريقها من أنوية الهيبوثالامس من خلال الـــبروز الوسطى (ME) median eminence .. ومنه إلى عنق النخامية العصبية القمعـــى infundibular stalk . وتتكون المواد القابلة للصبغة من حبيبـــات "تحتـــوى علـــى هرمونات النخامية الخلفية" – وتسمى هذه الحبيبـــات الكبـــيرة **بالحبيبـــات الإفرازيـــة العصبية neurosecretory granules** . والنخامية العصبية فى الفقريـــات تعتـــبر تشريحيا كعضو لتخزين منتجات تخليق خلايا عصبية . نـــهايات الأليـــاف العصبيـــة (الموجودة بالنخامية الخلفية) تقوم بإفراز محتوياتها فى مجرى الدم لتعمـــل كـــهرمون عصبى (neurohormone) . ومن الجدير بالذكر أن فرع neuroendocrinology

(دور المخ فى تنظيم الغدة النخامية وغيرها من الغدد الصماء) فـــى الفقريــات بــدأ بدراسة النخامية العصبية وهرموناتها .



شكل (٤-١٠) : تخليق وإفراز هرمونات النخامية العصبية.

تخليق وتركيب هرمونات النخامية العصبية

يوجد ببتيدين فى الفص العصبى فـــى معظـــم الثدييـــات وهمـــا الأكسيتوســـين **oxytocin (OT)** ، والأرجنين فازوبرســـين **agrinine vasopressin (AVP)** الذى يسمى كذلك الهرمون المضـــاد لإخـــراج البـــول **antidiuretic hormone** **(ADH)** (شكل ٤-١١) . وهذه الهرمونات متقاربة فى الـــتركيب لكـــن لـــها أدوار فسيولوجية مختلفة . وتتكون هذه الهرمونات من ٩ أحماض أمينية ملتفة فى شكل حلقة لوجود رابطة ثنائية الكبريت عند أماكن (١ ، ٦) فى الجزئ - مـــع وجـــود سلســـلة جانبية من ٣ أحماض أمينية، والوزن الجزيئى لـــهذه الـــهرمونات حوالـــى ١,٠٠٠. ويختلف الأرجينين فازوبرسين عن الأوكسيتوسين فى إحتوائه علـــى phenylalanine و arginine عند أماكن (٣ ، ٨) فى الجزئ على التوالى .. ولذا يسمى الأرجينيـــن فازوبرسين arginine vasopressin . وتوجد أنواع أخرى من هذه المركبات فـــى

النخامية العصبية للفقريات الغير ثديية - وهرمون الأرجينين فازوتوسين **arginine vasotocin** (AVT) يحتوى على حلقة مماثلة لهرمون الأوكسيتوسين وسلسلة جانبية مماثلة لهرمون الأرجينين فازوبرسين .

CYS — TYR — **PHE** — GLU(NH_2) — ASP(NH_2) — CYS — PRO — **ARG** — GLY(NH_2)
1 2 3 4 5 6 7 8 9
8—ARGININE VASOPRESSIN الأرجينين فازوبرسين

CYS — TYR — **PHE** — GLU(NH_2) — ASP(NH_2) — CYS — PRO — **LYS** — GLY(NH_2)
8—LYSINE VASOPRESSIN الليسين فازوبرسين

CYS — TYR — **ILEU** — GLU(NH_2) — ASP(NH_2) — CYS — PRO — **LEU** — GLY(NH_2)
OXYTOCIN الأوكسيتوسين

شكل(٤ - ١١): التركيب الكيميائى لجزيئات هرمونات النخامية العصبية (الإختلافات فى السلاسل الببتيدية موضحة بحروف ثقيلة).

وتخلق هرمونات النخامية العصبية فى أجسام خلايا عصبية تقع فى الهيبوثالامس، ثم تنتقل إلى النخامية العصبية (عن طريق محاور هذه الخلايا) حيث تخزن . وفى الثدييات والطيور والزواحف تقع أجسام هذه الخلايا فى زوج من SON وزوج من PVN (شكل ٤-١٠) . النواة فوق البصرية SON تسود فيها الخلايا المخلقة للأرجينين فازوبرسين أما النواة الجنب بطنية PVN فتسود فيها الخلايا المخلقة للأوكسيتوسين . وتخليق هذه الهرمونات فى الهيبوثالامس حتى ظهورها فى الفص العصبى للنخامية يتم فى حوالى ساعتين . ويوجد كل هرمون على صلة وثيقة ببروتين كبير إسمه النيوروفيزين **neurophysin** (NP) الذى يوجد منه نوعان: **oxyphysin** (OT-NP) و**pressophysin** (AVP-NP) وهما ينتجان أولا

فى صورة بادئات الهرمون **prohormones** . وتثبيط تكوين النيوروفيزين يسبب أيضا تثبيط تكوين الهرمون المرتبط به . وتعمل النيوروفيزين كبروتين ناقل لهرمونات النخامية العصبية ، وتفرز إلى الدم مع الهرمون إستجابة لتنشيط فسيولوجى.

كل من الأرجينين فازوبرسين والنيوروفيزين توجد فى حبيبات المحاور العصبية المتصلة مع الدورة البابية النخامية hypophyseal portal system . وتفرز هذه الببتيدات فى الدم البابى وتوجد بتركيزات عالية به مما يشير إلى إحتمال قيام الأرجينين فازوبرسين بدور فى تنظيم وظائف النخامية الأمامية . كذلك تفرز هرمونات النخامية العصبية فى السائل المخى الشوكى cerebrospinal fluid وقد يكون لها أهمية فى تنظيم اتزان الإليكتروليتات فى السائل المخى الشوكى .

آليات إفراز هرمونات النخامية العصبية

ينشط إفراز الأوكسيتوسين أو الأرجينين فازوبرسين من النخامية العصبية بواسطة مستقبلات الحس sensory receptors فى الثدى أو فى الجهاز الوعائى على التوالى . وتصل الأعصاب الواردة (afferents) عن طريق الحبل الشوكى إلى أجسام الخلايا العصبية المفرزة (NSC) neurosecretory cells التى تقع فى PVN وSON ويحدث بينهما تشابك عصبى . ويصل إلى الخلايا العصبية المفرزة (من المخ الأوسط) نوعان من الاتصالات : اتصالات منشطة **(cholinergic)** ، واتصالات مثبطة **(noradrenergic)** . فمثلا تدمير الخلايا العصبية المثبطة فى ساق المخ فى الأرنب يسبب زيادة مستوى AVP وبالتالى ارتفاع ضغط الدم .

والناقل العصبى المنشط المفرز من الخلايا العصبية الواردة يؤثر على الخلايا العصبية المفرزة (NSC) ويسبب إزالة استقطاب **depolarization** لأغشية هذه الخلايا . ومن الممكن تسجيل جهود الفعل action potentials فى الخلايا العصبية المفرزة فى النواة الفوق بصرية والنواة الجنب بطينية . وفى الفأر فإن الخلايا المفرزة للأرجينين فازوبرسين يحدث بها تحرر نظمى (rhythmic) للهرمون ويزداد بزيادة الضغط الأسموزى . أما الخلايا المفرزة للأكسيتوسين فيحدث بها تحرر مستمر وبطريقة عشوائية . وتنتشر إزالة الاستقطاب من أجسام الخلايا العصبية المفرزة على طول محاور المسار الهيبوثالامى النخامى hypothalamo-hypophyseal tract

إلى نهاية محاور الخلايا العصبية فى الفص العصبى . وتشترك أيونات الكالسيوم فـــى عملية الإفراز عن طريق الطرد الخلوى exocytosis للحبيبات العصبية الإفرازية.

أولا: هرمون الأوكسيتوسين Oxytocin (OT)

الوظائف البيولوجية : الأوكسيتوسين يعمل فقط خلال أوقات محــــددة فـــى الدورة التناسلية للأنثى البالغة (كلمة oxytocin تعنى ينشط الولادة) .

١. **طرد اللبن Milk Let-down** : يعمل الأوكسيتوسين على تنظيم طـــرد اللبن بعد الولادة . وعملية الرضاعة تنشط نهايات الأعصاب الحسية التى تقـــع فـــى حلمات الثدى – وتوصل الألياف الواردة هذه المنبهات إلى النخامية العصبيـــة عـــن طريق الحبل الشوكى والهيبوثالامس . تنشيط المخ الأوسط حتـــى فـــى الحيوانـــات المخدرة ينتج عنه طرد اللبن – وبالعكس فإن إحداث إتلاف lesion فى النواة الجنـب بطينية فى الحيوانات المفرزة للبن ينتج عنه نقص كبير فى كمية اللبن المفـــرز مـــن الغدة الثديية . والخلايا العصبية المفرزة للأوكسيتوسين يحدث بها نشاط كهربائى لمدة ١٠-١٢ ثانية قبل طرد اللبن. الأوكسيتوسين المفرز من الفص العصبـــى للنخاميـــة ينشط أنقبـــاض الخلايـــا العضليـــة الطلائيـــة **myoepithelial cells** المحيطـــة بحويصلات الغدة الثديية (الحويصلات اللبنية). وانقباض الخلايا العضليـــة الطلائيـــة يسبب زيادة الضغط داخل الغدة الثديية وطرد اللبن من الحويصـــــلات alveoli (أى إنقباضها) ، فى حين تتسع القنوات اللبنية ducts ويمر اللبن إلـــى الخـــارج خـــلال الحلمات (كما أن الأوكسيتوسين ينشط إفراز اللبن من أنسجة الغدة الثديية in vitro).

٢. **إنقباض الرحم Uterine Contraction** : اســـتعمل الأوكسيتوســـين (OT) لسنوات عديدة لإحداث الولادة عند نهاية الحمل فى أنثـــى الإنســـان . كذلـــك يسبب الأوكسيتوسين انقباض عضلات الرحم myometrium (in vitro) . ويوجـــد الأوكسيتوسين فى دم الأم طوال فترة الحمل لكن تركيزه فى الدم يزداد فقـــط أثنـــاء المراحل الأخيرة من عملية الولادة labor وليس قبل ذلك .

الإستروجينات تزيد عدد مستقبلات الأوكسيتوسين فى عضلات الرحم وبالتـــالى تزيد حساسية عضلات الرحـــم لـــهرمون الأوكسيتوســـين. **البروجســـترون** (مضـــاد للإستروجين) يثبط ظهور مستقبلات الأوكسيتوسين ، لذا فإن هرمون البروجســـترون

يساعد على إبقاء الحمل لقلة حساسية عضلات الرحم للأوكسيتوسين. ويحدث نقص في تخليق البروجسترون قرب نهاية الحمل وتسبب زيادة نسبة الإستروجين/البروجسترون وهذا يزيد بطريقة غير مباشرة مستقبلات الأوكسيتوسين قرب الولادة . أى أن الولادة يسبقها زيادة هائلة فى "عدد مستقبلات الأوكسيتوسين" فى عضلات الرحم وبالتالى زيادة حساسية عضلات الرحم لهرمون الأوكسيتوسين ، وكذلك زيادة "تركيز الأوكسيتوسين" فى الدم أثناء الولادة . وتزداد مستقبلات الأوكسيتوسين فى أنسجة الغدة الثديية تدريجيا خلال فترة الحمل ، لكن تصل إلى أقصاها خلال إنتاج اللبن lactation .

٣. إخصاب البويضات Fertilization : يزداد مستوى الأوكسيتوسين فى الدم أثناء الإثارة الجنسية فى الذكور والإناث – ويزداد بدرجة كبيرة أثناء قمة الإثارة orgasm (فى الإناث) وقذف السائل المنوى ejaculation (فى الذكور) . ويلعب الأوكسيتوسين دورا هاما فى فسيولوجيا الإستجابات الجنسية بتسهيل إنقباض العضلات الملساء فى رحم ومهبل الأنثى .. كذلك بزيادة إنقباض الأنسجة العضلية الجنسية الملساء فى الذكر (الحويصلات المنوية .. إلخ) . لذا فإن الأوكسيتوسين ينشط **إنتقال كل من الحيوانات المنوية والبويضات** وبالتالى فرص عملية الإخصاب . وإنتقال الحيوانات المنوية فى الجهاز التناسلى للأنثى إلى مكان الإخصاب فى قناة المبيض يحدث فى حوالى ٢-٣ دقائق وهذه الفترة غير كافية لوصول هذه الإسبرمات عن طريق حركتها التقدمية . وسرعة إنتقال الإسبرمات (حتى الغير نشطة أو الميتة) قد يكون سببها إنقباض العضلات الملساء فى الرحم نتيجة إفراز الأوكسيتوسين من النخامية العصبية عند التنبيه الميكانيكى للمهبل أثناء التزاوج (بجانب ذلك فإن البروستاجلاندينات الموجودة بكميات كبيرة فى السائل المنوى قد تعمل على تنبيه إنقباض الرحم بعد التزاوج) .

٤. سلوك الأمومة Maternal Behavior: حقن الأوكسيتوسين فى البطين الجانبى للمخ لإناث الفئران (التى لم تزل منها المبايض ولم تلقح) أظهر عليها سلوك الأمومة تجاه فئران صغيرة متبناة (foster pups) – فى حين أن إعطاء محلول ملحى فسيولوجى أو الأرجينين فازوبرسين لم تحدث نفس الأثر . **الإستراديول** (E_2) لازم لإحداث سلوك الأمومة بواسطة الأوكسيتوسين – فإعطاء الأوكسيتوسين فى إناث الفئران المزال منها المبايض لا يسبب إحداث سلوك الأمومة .. لكن إعطاء

الأوكسيتوسين بعد إعطاء الإستراديول لهذه الحيوانات يحدث سلوك الأمومة الكامل. وينشط الإستراديول سلوك الأمومة عن طريق زيادة "مستقبلات الأوكسيتوسين في المخ" أو زيادة "إفراز الأوكسيتوسين" أو كليهما. ويزداد مستوى الأوكسيتوسين فى الدم وفى سوائل المخ والحبل الشوكى بدرجة كبيرة قرب الولادة . ويقل سلوك الأمومة عند حقن أجسام مضادة للأوكسيتوسين.

٥. التأثير على وظائف الغدة النخامية الأمامية : الأوكسيتوسين يثبط أثر CRH على تنشيط إفراز **ACTH** ، لذا يلعب دورا فى الإستجابة للضغوط فى الإنسان . كذلك يلعب الأوكسيتوسين دور فسيولوجى هام كمنشط لإفراز **البرولاكتين** خصوصا فى فترة الرضاعة .

٦. تنظيم السلوك الغذائى : حقن الكوليسستوكينين cholecystokinin (CCK) فى الفئران يثبط تناول الغذاء . وقد وجد CCK فى الخلايا العصبية المنتجة للأوكسيتوسين (النواة الجنب بطينية فى الهيبوثالامس) حيث يقوم بتنشيط إفراز الأوكسيتوسين فى الدم . وإستئصال النواة الجنب بطينية يؤدى إلى الشراهة فى الأكل hyperphagia والسمنة فى الفئران . وهذه الملاحظات تشير إلى أن نواة الهيبوثالامس هذه تلعب دورا هاما فى تنظيم السلوك الغذائى – وأن كلا من الأوكسيتوسين والكوليسستوكينين CCK تشترك فى هذا التنظيم (تثبيط تناول الغذاء).

مما سبق فإن الأوكسيتوسين يساعد على **الحفاظ على النوع** كما يلى : المساعدة على قذف السائل المنوى فى الذكور؛ تسهيل وصول الحيوانات المنوية من مكان التلقيح (المهبل) إلى مكان الإخصاب (قناة المبيض) ؛ تسهيل عملية الولادة ؛ إحداث سلوك الأمومة ورعاية الصغار ؛ المساعدة على إنزال اللبن لتغذية الصغار.

تنظيم إفراز الأوكسيتوسين : يوجد الهرمون فى الدم بتركيزات منخفضة يصعب قياسها – لكن يرتفع تركيزه أثناء التزاوج وأثناء عملية الولادة وإدرار اللبن .. ففى الأبقار يكون تركيزه فى الدم قبل الحليب ٢,٣ ميكرو وحدة/مل ويصل إلى ٤٠٠ ميكرو وحدة/مل أثناء الحليب ثم يعود إلى ٤ ميكرو وحدة/مل بعد ٥ دقائق من نهاية الحليب . (١) أثناء **الولادة** يصل الأوكسيتوسين إلى أعلى مستوى عند وضع الجنين وطرد المشيمة . كذلك تنشيط المهبل أثناء الولادة أو أثناء **التزاوج** ينشط إفراز الأوكسيتوسين. (٢) تنشيط حلمة الثدى أثناء **الرضاعة** تنشط إفراز الأوكسيتوسين

وتنشط طرد اللبن . (٣) المنبهات الحسية الأخرى مثل سماع ورؤية الصغار (الرضيعة) تنشط إفراز الأوكسيتوسين – فى حين أن **الخوف والفزع** تثبط إفراز الأوكسيتوسين وبالتالى نزول اللبن .. بجانب ذلك فإن هرمون **الإبنفرين (E)** المفرز فى حالة الخوف يعارض أثر الأوكسيتوسين على الغدة الثديية ، ولذا فيجب تجنب إثارة الحيوانات عند إجراء عملية الحليب . (٤) هرمونات **الإستروجين (E_2)** تزيد مستوى هرمون الأوكسيتوسين فى النخامية الخلفية فى الفأر (أى تخليقه فى PVN) وتسهل إفراز الأوكسيتوسين فى الدم .

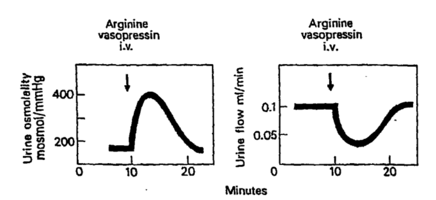
□ □ □

ثانيا: هرمون الفازوبرسين Arginine Vasopressin (AVP) أو الهرمون المثبط لإخراج البول Antidiuretic Hormone (ADH)

الوظائف البيولوجية : يقوم هرمون ADH بوظائف هامة طوال الحياة فى الأفراد من كلا الجنسين. وتتلخص هذه الوظائف فى :

١. **إحتجاز الماء Water Retention:** هرمون ADH (AVP) فى التركيزات الموجودة عادة فى الدم تحدث تأثيراتها الرئيسية على الكلية حيث تقلل كمية البول وتزيد تركيزه (**شكل ٤–١٢**) – ويسمى أثر الهرمون على الكلية لمنع فقد الماء عن طريقها "التأثير المضاد للتبول antidiuretic effect" . والهرمون يؤثر على الجزء الأخير من الأنابيب الكلوية (distal tubules) والأنابيب المجمعة وتزيد نفاذيتها للماء وإعادة إمتصاصه فى الدم – وبالتالى يقل فقد الماء فى البول (الجمل حيوان صحراوى وأكثر حساسية لهذا الهرمون عن الإنسان) .

٢. **تنظيم حجم وضغط الدم :** التغيرات فى حجم وضغط الدم تؤثر على إفراز ADH (الأرجينين فازوبرسين) – وتأثير هذه التغيرات تحدث عن طريق أعصاب واردة إلى الهيبوثالامس من **مستقبلات الضغط baroreceptors** فى الأذين الأيسر للقلب وقوس الأورطى aortic arch والجيب السباتى carotid sinus . فنقص حجم أو ضغط الدم يزيد إفراز ADH الذى يعمل على زيادة إعادة امتصاص الماء وبالتالى إعادة حجم وضغط الدم إلى المستوى الطبيعى .



شكل(٤ – ١٢): أثر حقن الفازوبرسين (AVP) على إنقاص حجم البـــول وزيـــادة تركيزه.

٣. التأثير على وظيفة النخامية الأمامية : فى القـــرد يوجـد الأرجينيــن فازوبرسين (ADH) بتركيزات عالية فى الدم البابى للنخامية الأمامية . ويزداد تركيز الأرجينين فازوبرسين والنيوروفيزين (وليس الأوكسيتوين) فى البروز الوســطى ME فى الفأر بعد إزالة غدتى الأدرينال – وسبب الزيادة هو نقص الجلوكوكورتيكويـدات . ومعروف عـــن الأرجينيـــن فازوبرســين أنـــه ينشـــط إفـــراز **ACTH** (وبالتـــالى الجلوكوكورتيكويدات من الأدرينال) فى الإنسان والفأر . ويلعـــب AVP دوره فـــى تنشيط إفراز ACTH عن طريق زيادة فعالية CRH فى إفراز الهرمون . كذلك يؤثر الأرجينين فازوبرسين على خلايا النخامية لتنشيط إفراز الثيروتروبين **TSH** (ممـــاثل فى نشاطه لهرمون TRH) .

٤. أثر الهرمون على السلوك : يلعب AVP دورا فى الســـلوك ، وينشـــط الذاكرة والقدرة على التعلم . وقد ينتقل الهرمون مباشرة من النخامية العصبيـــة إلـــى المخ (فى إتجاه مضاد) – أو قد يفرز من خلايا عصبية فى المخ حيث يعمـــل كنـــاقل عصبى أو معدل عصبى (neuromodulator) .

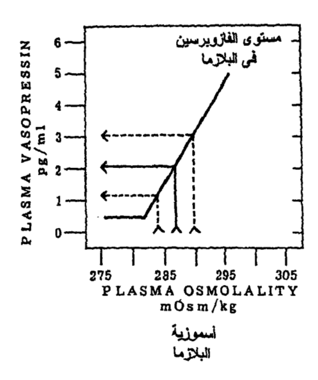
تنظيم إفراز ADH (AVP)

كمية الماء بالجسم هى المنظم الرئيسى لإفراز الفازوبرسين – لذلك يلاحظ أن تركيزه فى دم الإنسان العادى ١-٣ بيكوجرام/مل، وعند العطش يصل إلى ٩-١٢ بيكوجرام/مل. أما عند حدوث نزيف فيصل إلى أقصى مستوى حوالى ١٤٠٠ بيكوجرام/مل. ويمكن تلخيص أهم العوامل المنظمة لإفرازه كالآتى :

١. **أسموزية البلازما** : أسموزية البلازما لها دور هام فى تنظيم إفراز ADH – فعند حقن كميات صغيرة من محلول زائد الأسموزية فى الـ carotid (السباتى) فى الكلب يحدث فورا نقص فى إدرار البول. وفى الأشخاص الطبيعيين فإن الخلايا **المثبتة للأسموزية osmostat** تثبط إفراز (الأرجينين فازوبرسين) ADH إلى مستويات غير محسوسة عند إنخفاض إسموزية البلازما إلى (280 m Osm/kg) أو أقل. وعند الإرتفاع عن هذا التركيز يزداد إفراز AVP حتى يصل أقصى إفراز للفازوبرسين عند وصول أسموزية البلازما إلى حوالى (295m Osm/kg) (**شكل ٤-١٣**). والتغيرات فى أسموزية البلازما بمقدار بسيط (**مقدار ١%**) تسبب زيادة أو إنخفاض مستوى الفازوبرسين فى البلازما – مما يشير إلى أن "مستقبلات الأسموزية osmoreceptors" حساسة بدرجة كبيرة للتغيرات فى تركيز الإليكتروليتات فى البلازما. ومستقبلات الأسموزية تظهر تخصص لبعض الأملاح حيث تستجيب لتركيزات عالية من الصوديوم والسكروز (وليس اليوريا أو الجلوكوز) وينتج نقص التبول antidiuresis . أكثر من ٩٠% من أسموزية البلازما سببها الصوديوم والأنيونات المرتبطة به لذا فإن مستقبلات الأسموزية تعمل لقياس وضبط التغيرات فى تركيز الصوديوم . تناول كلوريد الصوديوم عن طريق الفم يقلل محتوى الفازوبرسين فى SON (وPVN) وليس له تأثير على محتوى الفازوبرسين فى البروز الوسطى ME .

٢. **نقص حجم الدم** : ينشط إفراز الفازوبرسين – ولا تحدث زيادة معنوية فى مستوى الفازوبرسين فى البلازما فى الفئران إلا بعد حدوث نقص فى حجم الدم إلى أكثر من ٨% . كذلك فى الإنسان يزداد إفراز الفازوبرسين عند حدوث "نزيف hemorrhage" ونقص متوسط الضغط الشريانى .

٣. عوامــل هرمونيــة : بعــض الــهرمونات مثــل: الأنجيوتنســـين-٢ angiotensin II ، الإبنفرين ، الكورتيزول ، الـــهرمونات الجنســية الإســتيرويدية (الإستروجين والبروجسترون) تنشط إفراز الفازوبرسين . هـــذا الأثــر للــهرمونات الجنسية قد يفسر زيادة الإحتفاظ بالسوائل fluid retention الذى تحدث فى الجـــزء الأخير من الدورة الشهرية .



شكل(٤ – ١٣): أثر التغــيرات القليلــة فــى أســموزية البلازمــا علــى مســتوى الفازوبرسين(AVP) فى الدم .

٤.عوامل عصبية : بعض العوامل مثل الألم نتيجـــة الجراحـــة ، والغثيـــان nausea والقئ vomiting تسبب زيادة واضحة فى إفراز الفازوبرســـين . كذلــك زيادة الحرارة الجوية تنشط الإفراز (قبل أن تسبب أى تغير فى أسموزية البلازما) .

٥. **بعض العقاقير** : النيكوتين nicotine والمخدرات opiates تنشط إفــراز ADH (AVP) ؛ فى حين أن الكحول (ethanol) يثبط الإفراز ويزيد حجم البول .

ثالثا : هرمون الأرجينين فازوتوسين

Arginine Vasotocin (AVT)

يوجد الأرجينين فازوتوسين فى الفقريات الغير ثديية مثل : الطيور والزواحــف والبرمائيات والأسماك، وبعض وظائفه البيولوجية هى :

١. **السلوك الجنسى** : حقن الأرجينين فازوتوسين فى بطيــن المــخ يحــدث النشاط الجنسى (العناق) فى ذكور سمندل الماء – ويمكن منع هذا الأثــر باســتعمال "عامل مضاد antagonist" لهرمون الأرجينين فازوتوســين أو باســتعمال "أجســام مضادة antibodies" للهرمون . وغرس بعض هرمونات الغدد الجنسية الإستيرويدية فى مخ ذكور السمندل المخصية يحافظ على النشاط الجنســى إســتجابة للأرجينيــن فازوتوسين . وهذه الملاحظات تشير إلى أن الأرجينين فازوتوســين ينشــط الســلوك الجنسى فى السمندل عن طريق أثره على خلايا المخ.

٢. **وضع البيض Oviposition** : هناك ما يشير فى بعــض الزواحــف والطيور إلى أن الأرجينين فازوتوسين ينظــم **إنقبــاض عضــلات قنــاة المبيــض** . "الزواحف البحرية" زواحف بياضة حيث تخرج من الماء وتكون عش (nest) وتضــع سلسلة من البيض مكونة من ١٠٠–٢٠٠ بيضة . وعملية تكوين العش ووضع البيـض تقسم إلى سلسلة من ٩ خطوات : يخرج الحيوان من الماء – حفر حفرة للجسم لوضــع البيض – بناء العش – حفر حجرة البيض – وضع البيضة الأولى – والمتوســطة – والأخيرة – تغطية العش – وتنتهى بعودة الحيوان إلى الماء . والعملية كلها تســتغرق حوالى ساعة واحدة. ويزداد مستوى الأرجينين فازوتوسين فى الدم بدرجة كبيرة قبــل بداية وضع البيض وينقص المستوى بسرعة بعد وضع البيض – وفترة الزيادة المؤقتة حوالى ٤٥ دقيقة . كذلك وضع البيض فى **الدجاجة** (أى طــرد البيضــة مــن قنــاة المبيض) يصاحبه زيادة ملحوظة فى انقباضات العضلات الملساء فى قناة المبيــض ، وهذه تحدث يوميا تقريبا .

إرتفاع مستوى الأرجينين فازوتوسين فى الدم الذى يصاحبه زيادة حركة قناة المبيض يشير إلى دور لهرمون الأرجينين فازوتوسين فى تناسل الزواحف والطيور مماثل للأدوار التناسلية المعروفة لببتيدات النخامية العصبية فى الثدييات .

هدم هرمونات النخامية الخلفية

ينتقل هرمونى الأوكسيتوسين والأرجينين فازوبرسين فى الدم غير مرتبطة ببروتين وتهدم بسرعة أساسا فى الكلية – ونصف العمر البيولوجى ($T_{½}$) لكلا الهرمونين **أقل من دقيقة واحدة** . وقصر نصف عمر هرمون الأوكسيتوسين يشير إلى أهمية إجراء عملية حلب الحيوانات بسرعة عقب تجهيزها للحليب (تحنينها) .. وذلك لمنع حدوث نقص فى إدرار اللبن . وتركيز هرمون الأوكسيتوسين فى البلازما فى المرأة (١–١٠ بيكوجرام/ مل) ، أما هرمون الأرجينين فازوبرسين فتركيزه (١ بيكوجرام/ مل) ($pg=uug=10^{-12}g$ بيكوجرام) . وتحدث إزالة الفازوبرسين والأوكسيتوسين من البلازما إما عن طريق إنتشار من البلازما إلى السائل بين الخلايا (عكسى reversible) ؛ أو عن طريق الهدم عند أو قرب مستقبلات الأعضاء الهدف وبالإخراج عن طريق الكلية (غير عكسى irreversible) .

ويوجد عدد من الأنزيمات التى تهدم هذه الهرمونات : (١) يوجد إنزيم يهدم الأوكسيتوسين يظهر فى دم الأم أثناء الحمل وينتج من المشيمة ويسمى **plasma oxytocinase** وهو ببتيديز peptidase ويسبب كسر حلقة الأوكسيتوسين – والمعروف أن الحلقة لازمة للنشاط البيولوجى . (٢) كذلك لبن السرسوب colostrum (أول لبن يفرز بعد الولادة) يحتوى على إنزيمات تنتج بواسطة الغدة الثديية لهدم هرمونات النخامية الخلفية . (٣) كذلك تحتوى الكلية (وهى عضو هدف لهرمونات النخامية الخلفية) على عديد من الإنزيمات التى تهدم هذه الهرمونات .

آليات عمل هرمونات النخامية الخلفية

الأوكسيتوسين و الأرجينين فازوبرسين هرمونات ببتيدية ولذا فإنها ترتبط مع مستقبلات على أغشية الخلايا الهدف . وهذا الأرتباط يتبعه تكوين النيوكليوتيدات الحلقية cyclic nucleotides داخل الخلية .

١. **هرمون الأوكسيتوسين Oxytocin** : أثره علــى إنقبــاض الرحـــم – يرتبط الأوكسيتوسين مع مستقبلات عضلات الرحـــم myometrium وكذلـــك مـــع مستقبلات بطانة الرحم endometrium . ويعمل الأوكسيتوسين على تنشيط تخليـــق البروســـتاجلاندين ($PGF_{2\alpha}$) prostaglandin $F_{2\alpha}$ فـــى الرحــم. الإســـتروجينات **Estrogens (E_2)** أيضا تنشط تخليق البروستاجلاندين فى الرحـــم بتنشـــيط إنزيـــم prostaglandin synthetase – وكذلك تزيد عدد مســـتقبلات الأوكسيتوســـين فـــى بطانة وعضلات الرحم . هرمون البروجسترون **progesterone** يضاد هذه الآثـــار لهرمون الإستروجين. وتعمل البروستاجلاندينات فى الرحم على إحداث تحلل الجســـم الأصفر (luteolysis) – أى أن الأوكسيتوسين يسبب ضمور الجسم الأصفـــر عـــن طريق تخليق البروستاجلاندين فى الرحم . لذا يحدث ما يلى فى حالة الولادة الطبيعية: (١) فى البداية تحدث زيادة فى تخليق البروســـتاجلاندين (بواســطة الأوكسيتوســـين والإستراديول) . (٢) البروستاجلاندينات تمنع إنتاج البروجسترون فى الجسم الأصفر والمشيمة . (٣) الإستراديول تزيد عدد مستقبلات الأوكسيتوسين فى الرحم. (٤) نقص مستوى البرجسترون يسمح للأوكسيتوسين بتنشيط إنقباض الرحم.

٢. **هرمون الفازوبرسين Vasopressin** : توجد عدة أنواع من مستقبلات الفازوبرسين vasopressin (V-receptors) : (أ) **V_2 receptor** (فى الكلية) هو مسئول عن أثر الفازوبرسين على إبقاء الماء antidiuresis – ويعمل عـــن طريـــق تنشيط إنزيم الأدينيل سيكلاز وزيادة تركيز "cyclic AMP". (ب) **V_1 receptor** (فى خلايا العضلات الملساء وفى خلايا الكبد) وهو مسئول عن انقبـــاض الأوعيـــة الدموية (vasopressor) وتحلل الجليكوجين نتيجة أثر الأرجينين فازوبرسين علـــى هذه الأنسجة . ولا يعمل عن طريق زيادة تكوين cyclic AMP لكن يعمـــل عـــن طريق تحلل "phosphatidylinositol" فى غشاء الخلية وزيادة تركيز الكالســـيوم داخل الخلية . (جـ) **V_3 receptor** (فى النخامية) .

وقد درست هذه المستقبلات فى مثانة الضفدعة toad bladder ، واستخدم حديثا نفرون وحيد من كلية الثدييات . وقد وجد أن إضافة الأرجينين فازوبرسين لـــها (in vitro) سبب زيادة مرور الصوديوم والماء من ناحية تجويـــف الأنبوبـــة البوليـــة – وتحدث زيادة النفاذية للماء نتيجة تكوين ثغور pores أو ممرات channels. كذلـــك فإن cyclic AMP أو الثيوفيلين تنشط النفاذيـــة للمـــاء – وتعمـــل cyclic AMP كرسول ثانى لأثر الأرجينين فازوبرسين على الكلية حيث تقوم بتنشيط إنزيم الـــبروتين

كيناز الذى يسبب فسفرة بروتينات فى الخلايا الطلائية للأنابيب البولية التى لـــها دور فى تنشيط نفاذية الخلية للماء .

إختلال النظام الهرمونى فى الغدة النخامية

١. **النخامية الأمامية** : الإختلال فى الغدة النخامية قد يتضمن قلـــة الإفـــراز (undersecretion) أو زيادة الإفـــراز (oversecretion) لواحـــد أو أكـــثر مـــن هرمونات النخامية . **قلة الإفراز** لهرمونات النخامية قد تنتج عن : تدمير (أو مـــرض) فى الهيبوثالامس ؛ قطع الإتصالات الدموية بين الهيبوثالامس والنخامية ؛ هدم الخلايـــا الغدية داخل النخامية . أما **زيادة الإفراز** فقد تحدث نتيجة: أورام فى النخامية ؛ تضخم فى الخلايا (hypertrophy) وزيادة عدد الخلايا (hyperplasia) نتيجة زيادة تنشـيط النخامية بواسطة الهيبوثالامس . أما زيادة إفراز α-MSH أو البرولاكتين فقد ينتـــج عن منع التثبيط القوى للهيبوثالامس على النخامية . الفقد التـــام لإفـــراز هرمونـــات النخامية **Panhypopituitarism** قد يسببه إختلال خلقى عند الولادة (أى فشل نمـــو وتطور النخامية) ، أو تدمير النخامية فى مرحلة تالية من الحياة .

الأورام الغدية الدقيقة (microadenomas) قد تكون مسئولة عـــن الإفـــراز الزائد لهرمون معين . وأكثر الأورام الغدية وجودا هى الأورام الموجودة فى خلايـــا مفرزة لهرمون **البرولاكتين** (خصوصا فى الفار والإنسان) والتى تفرز كميات هائلـــة من البرولاكتين . زيـــادة إفـــراز الـــبرولاكتين مـــن هـــذه الأورام مثبـــط لإفـــراز الجونادوتروبينات **gonadotropins** من النخامية والذى يسبب بالتالى نقص نشـــاط الغدد الجنسية فى الإناث البالغة – وعند إزالة هذه الأورام جراحيـــا تعـــود الـــدورة الشهرية إلى الحالة الطبيعية . كذلك توجد أدلة عديدة بأن البرولاكتين (بالإشتراك مـــع الإستيرويدات الجنسية) مسبب **لأورام الثدى** فى القوارض وربما فى الإنسان . كما أن زيادة إفراز البرولاكتين تسبب تثبيط إفراز LH والتستسترون فى الذكور .. مما يؤدى إلى ضعف الرغبة الجنسية وتدهور صفات السائل المنوى وتضخم البروستاتا.

وقد تفرز هرمونات النخامية بواسطة أورام فى أماكن غير النخاميـــة. وإفـــراز كميات كبيرة من ACTH من أماكن بعيدة **خارج النخامية ectopic** قد تحـــدث فـــى بعض الأورام فى الرئتين وقد تكون مسئولة عن مرض كوشنج – وفى هـــذه الحالـــة

تفرز قشرة الأدرينال كميات كبيرة من الكورتيزول استجابة لهرمون ACTH المفرز من هذه الأورام.

٢. **الفص الأوسط** : فى حالة مرض أديسون **Addison** قد يحدث تدمير فى أنسجة قشرة الأدرينال وهذا يمنع افراز هرمونات القشرة . ونقص مستوى الكورتيزول فى الدم يمنع حدوث تغذية رجعية سالبة لتثبيط إفراز الهيبوثالامس والنخامية مما يؤدى إلى زيادة إفراز ACTH من النخامية . ويتبع ذلك زيادة الصبغة بالجلد (من الأعراض الهامة لمرض أديسون) والذى سببه زيادة مستوى ACTH فى الدم أو غيره من المركبات المنشطة لتكوين الميلانين فى خلايا الميلانين بالجلد . وفى حالة **مرض كوشنج Cushing** الذى سببه النخامية توجد زيادة كبيرة فى إفراز ACTH – وهذا يسبب غالبا زيادة الصبغة في الجلد. كذلك تحدث زيادة فى إفراز ACTH (أو غيره من الببتيدات المنبهة لتكوين الصبغة) والمفرزة بواسطة أورام من مصادر غير النخامية .

ويوجد مرض يتميز بظهور **بقع** بيضاء على البشرة حيث تفتقد بعض المناطق فى الجلد إلى وجود خلايا الميلانين أو تفشل فى تكوين الصبغة . ولم ينجح تكوين الصبغة فى هذه المناطق بواسطة إعطاء الميلانوتروبين – حيث تقوم α-MSH بزيادة تكوين الصبغة في المناطق المجاورة المحتوية على الصبغة (وليس فى المناطق الناقصة الصبغة) وتسبب زيادة المشكلة .

٣. **النخامية العصبية (الخلفية)** : توجد عدة أنواع من اختلال النظام الهرمونى فى النخامية الخلفية :

(أ) **البول المائى (.Diabetes Insipidus (d.i** وهو مرض يتميز بإخراج بول مخفف عديم الطعم . وقد يحدث نتيجة خلل فى تخليق وإفراز AVP (ADH) بواسطة الهيبوثالامس والفص العصبى للنخامية – ويسمى **hypophysial d.i.** .. وينتج عنه نقص مقدرة الكلية على إيقاء الماء . ويعالج بإعطاء AVP . أو مرض يسمى **nephrogenic d.i.** (كلوى) – وهذا المرض وراثى وسببه هو نقص استجابة الكلية لـ AVP نتيجة فقد إنزيم الأدينيل سيكلاز وعدم القدرة على تكوين cyclic AMP فى خلايا الأنابيب البعيدة فى الكلية استجابة لهرمون الأرجينين

فازوبرسين . ويحدث إختلال فى آلية تركيز البول على مستوى الكليـــة – ولا يمكـــن علاجه بإعطاء الأرجينين فازوبرسين .

(ب) زيادة الإفراز الغير منضبـــط Inappropriate Secretion :

وفى هذه الحالة يحدث إفراز مستمر من الأرجينين فازوبرسين (AVP) بدون ارتبـاط مع أسموزية الدم أو حجم الدم . وينتج عن ذلك إبقاء كمية كبيرة من الماء فى الجسم ، وزيادة حجم السائل بين الخلايا (ECF) . والسبب الرئيسى لزيادة إفراز AVP هـــى أورام (سرطان فى الرئة) . وتعالج الحالة بإزالة الورم جراحيـا مـع تقليـل تنـاول السوائل .

(جـ) خلل وراثى فى تخليق الهرمون : وذلك نتيجة فقد قاعدة نيتروجينية واحدة فى الجين الخاص بتخليق الأرجينين فازوبرســين (AVP gene) – ويسـبب البول المائى فى نوع من الفئران . ويمكن العلاج بغـــرس خلايـا عصبيــة منتجــة للأرجينين فازوبرسين من جنين فأر طبيعى – حيث أن الفأر المريض ينقصه الخلايـا العصبية المنتجة للأرجينين فازوبرسين .

الباب الخامس

هرمونات البنكرياس
The Endocrine Pancreas

البنكرياس عضو غدى خارجي وداخلي الإفراز ويلعب أدوارا هامة فى عمليات الهضم . كغدة خارجية الإفراز يقوم البنكرياس بإفراز العصير البنكرياسى بما يحتويه من إنزيمات وإلكتروليتات . وكغدة صماء يفرز البنكرياس هرمونين مهمين وهما الإنسولين insulin والجلوكاجون glucagon – وهذان الهرمونان يقومان بأدوار هامة فى تنظيم ميتابوليزم الكربوهيدرات والدهون والبروتين .

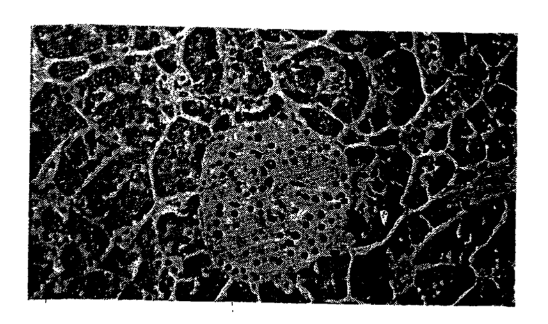
تركيب البنكرياس

يقع البنكرياس فى أعلى الربع الأيمن من التجويف البطنى محاذيا للإثنى عشر – ويبلغ وزنه فى الإنسان نحو ٧٠-١٠٠ جم ، وفى البقرة ٣٥٠ جم وفى النعجة ١٢٥ جم . وهو يتكون من نوعين رئسيين من الأنسجة (**شكل ٥-١**) :

(١) غدد عنقودية acini وتفرز الإنزيمات الهاضمة فى الأثنى عشر .. وتمثل الجزء خارجى الإفراز(exocrine pancreas). (٢) **جزرلانجرهانز islets of Langerhans** (والتى سميت باسم مكتشفها عام ١٨٦٩) – وهذه لا يوجد لها قنوات خارجية لكن تفرز الإنسولين والجلوكاجون وغيرهما من الهرمونات فى الدم مباشرة (endocrine pancreas). ويحتوى البنكرياس فى الإنسان على ١-٢ مليون جزيرة من جزر لانجرهانز والتى تكون ١-٢% من أنسجة البنكرياس ، وقطر كل جزيرة حوالى ٠,٣ ملليمتر وترتب حول شعيرات دموية دقيقة حيث تفرز الخلايا هرموناتها . وتتصل بمنطقة الجزر ألياف عصبية واردة (afferents) من الجهاز العصبى الذاتى .

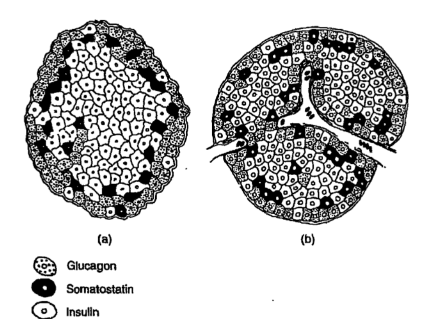
وتحتوى الجزر على عدة أنواع من الخلايا تميز بشكلها الظاهرى وخواص الصبغ وهى (**شكل ٥-٢**) : خلايا بيتا **β-cells** وتكون حوالى ٦٠% من كل الخلايا .. وتقع عادة فى منتصف كل جزيرة وتفرز الأنسولين وهذه تهدم بواسطة الألوكسان alloxan (**شكل ٥-٣**) ؛ خلايا ألفا **α-cells** وتكون حوالى ٢٥% من الخلايا وتفرز الجلوكاجون وهذه تهدم إنتقائيا بإستخدام كلوريد الكوبلت ؛ خلايا **D-cells (D)**

وتكون حوالى ١٠% من مجموع الخلايا وتفـــرز السوماتوســتاتين somatostatin (SS) ؛ خلايا (F) **F-cells** وتوجد بأعداد قليلة وتفـــرز هرمـــون عديـد الببـــتيد البنكرياسى pancreatic polypeptide (PP). وفى الثدييات فإن معظم خلايا الجزر



شكل (٥ – ١) : صورة ميكروسكوبية لجزيرة لانجرهانز فى بنكرياس الإنسان .

البنكرياسية تتكون من خلايا بيتا β .. فى حين أن الطيور والزواحـف تسـود فيـها خلايا ألفا α . وفى الإنسان والفأر ترتب هذه الخلايا المفرزة للـهرمون علـى هيئـة أحبال (cords) وسط الممرات الدقيقة داخل جزر لانجرهـــاز . وتوجـد اتصـــالات محكمة بين خلايا β وكذلك بين خلايا (β،α) – وهذا يسمح بالتوصيل الكهربائى بيـن الخلايا وكذلك يسمح بمرور المواد ذات الوزن الجزيئى الصغير من خلية إلى أخرى . وهناك ما يشير إلى أن إزالة الإستقطاب فى خلية من الجزيرة يؤدى فى نفس الوقـت إلى إزالة الإستقطاب فى خلايا أخرى فىالجزيرة . ولذا فإن هناك تنسيق وتكامل بيـن الهرمونات المفرزة فى جزر لانجرهانز – فمثلا الإنســولين يمنـع إفـراز هرمـون الجلوكاجون والسوماتوستاتين يمنع إفراز كل من الإنسولين والجلوكاجون .



شكل (٥ – ٢): رسم توضيحى لأعداد وتوزيع الخلايا المنتجة لهرمونات الإنسولين والجلوكاجون والسوماتوستاتين فى جزر لانجرهانز الطبيعية فى الفأر (a) والإنسان (b).

Alloxan

شكل (٥ – ٣) : التركيب الكيميائى لجزئ الألوكسان (Alloxan) .

هرمون الإنسولين Insulin

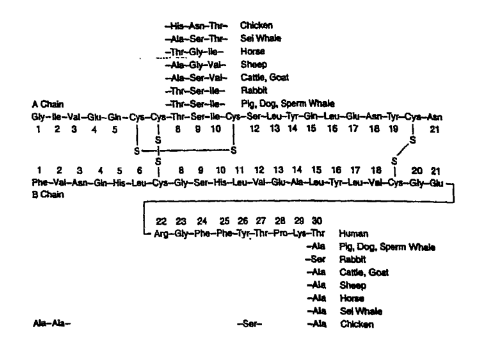
هرمون الإنسولين هو أحد الهرمونات اللازمة للنمو والتطور الطبيعي. وهو الهرمون الوحيد الذى يخفض سكر الدم فى حين أن معظم الهرمونات الأخرى تميل إلى رفع السكر فى الدم. وجدير بالذكر أن مرض إرتفاع سكر الدم الذى يصاحبه غالبا فقد السكر فى البول (diabetes mellitus) هو أقدم مرض هرمونى تم إكتشافه حيث ذكره قدماء المصريين عام ١٥٠٠ قبل الميلاد . وقد اكتشف العالمان بانتنج وبست Banting & Best (عام ١٩٢١) العلاقة بين مرض السكر وهرمون الإنسولين المستخلص من البنكرياس .

تركيب وتخليق الإنسولين

نجح سانجر Sanger فى عام ١٩٥٥ فى معرفة التركيب الكامل لهرمون الإنسولين، وكان الإنسولين هو أول بروتين تم تخليقه فى المعمل (عام ١٩٦٤) فى ألمانيا وأمريكا والصين . ثم أظهر استينر Steiner فى عام ١٩٦٩ أن الإنسولين يخلق أولا فى صورة بادئ الإنسولين proinsulin . وأخيرا تم تحضير الإنسولين من مصدر إنسانى human insulin عن طريق الهندسة الوراثية عام ١٩٨٢ .

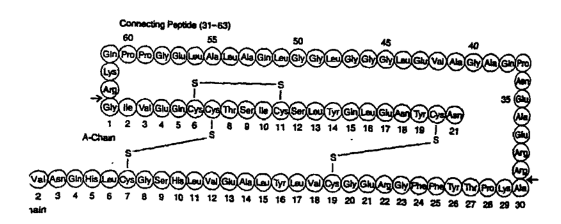
والإنسولين بروتين صغير وزنه الجزيئى ٥,٨٠٠ – ويتكون من سلسلتين من الأحماض الأمينية متصلة ببعضهما بواسطة روابط ثنائية الكبريت (شكل ٥ -٤) . وهاتين السلسلتين هما السلسلة A (A-chain) عبارة عن ٢١ حمض أمينى ، السلسلة B (B-chain) عبارة عن ٣٠ حمض أمينى وعند فصل السلسلتين يفقد الهرمون نشاطه البيولوجى. وتوجد إختلافات بسيطة فى التركيب الأولى للإنسولين بين الأنواع المختلفة من الفقريات وتقع هذه الإختلافات عند أماكن ٨ و ٩ و ١٠ (فى السلسلة A) ومكان ٣٠ (فى السلسلة B) . وهذه الإخلافات لا تؤثر على النشاط البيولوجى لكن قد تسبب إنتاج أجسام مضادة عند تكرار حقن الهرمون فى الإنسان . ويخلق الإنسولين فى خلايا (β) بجزر لانجرهانز ويشمل التخليق ترجمة mRNA insulin على الريبوسومات فى الشبكة الإندوبلازمية الخشنة (RER) لتكوين بادئ بادئ الهرمون **preprohormone** وزنه الجزيئى ١١,٥٠٠ والذى يفصل منه عدد من الأحماض الأمينية عند النهاية الكربوكسيلية لتكوين بادئ الإنسولين **proinsulin** وزنه الجزيئى ٩,٠٠٠ (**شكل ٥-٥**) . وفى جهاز جولجى يحول بادئ الإنسولين إلى إنسولين وذلك

بفصل سلسلة من ٣١ حمض أمينى تسمى السلسلة الببتيدية الرابطـــة (C-peptide) connecting peptide من الجزئى- ثم يغلف الإنسولين فى حويصلات مفرزة لكـــن حوالى ٦/١ الناتج المفرز يبقى فى صورة بادئ الإنســـولين الـــذى ليـــس لـــه نشـــاط بيولوجى. كذلك يرتبط الإنسولين بالزنك فى خلايا (B) فى البنكرياس .



شكل (٥-٤) : التركيب الكيميائى لجزئ الإنسولين فى الإنسان والفقاريات الأخرى.

ومتوسط تركيز الإنسولين فى الإنسان ١٠ ميكرو وحدة / مل ويصل إلـــى ١٢٠ ميكرو وحدة / مل عند التغذية . والوحدة الدولية من الإنسولين تعنى كمية الإنســـولين التى تخفض جلوكوز دم أرنب صائم وزنه ٢ كجم إلى ٤٥ ملليجرام/١٠٠مل خلال ٣ ساعات .. وهى تعادل ٠,٠٤٥٤ ملليجرام إنسولين مبلور (أى أن ملليجرام الإنســـولين يعادل ٢٢ وحدة دولية) . ويهدم الإنسولين فى الكبد والكلية ونصف العمر فـــى الـــدم ($T_{½}$) حوالى ٥ دقائق فى الإنسان . ويقوم إنزيم insulin dehydrogenase بفصـــل الهرمون إلى سلسلتين (B,A) ويفقد نشاطه البيولوجى .



شكل (٥-٥) :التركيب الكيميائى لجزئ بادئ الإنسولين Proinsulin فى الخنزير.

الوظائف البيولوجية

يلعب الإنسولين دورا رئيسيا فى تنظيم تمثيل الكربوهيدرات والدهون والبروتين. ومن المعروف أن الدهون تشكل حوالى ٨٠% من الكمية الكلية للطاقة المخزنة فى الجسم أما بروتينات النسيج العضلى فتساهم بحوالى ٢٠% .. بينما يشكل الجليكوجين والجلوكوز حولى ٠,٥% من الطاقة المخزنة .

(أ) أثر الإنسولين على تمثيل الكربوهيدرات:

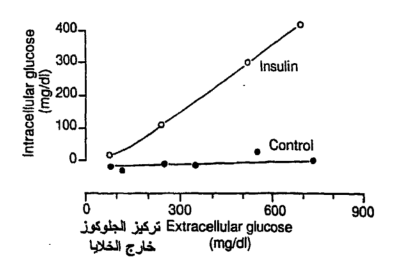
بعد وجبة غنية بالكربوهيدرات يحدث فورا إمتصاص الجلوكوز فى الدم والذى يسبب سرعة إفراز الإنسولين. والإنسولين بالتالى يسبب أخذ الجلوكوز وتخزينه واستهلاكه بواسطة كل خلايا الجسم تقريبا خصوصا فىالعضلات والكبد والأنسجة الدهنية.

١. أثر الإنسولين على تنشيط ميتابوليزم الجلوكوز فى العضلات: لا تعتمد أنسجة العضلات (خلال معظم اليوم) على الجلوكوز كمصدر للطاقة – بل تعتمد على الأحماض الدهنية . والسبب الرئيسى لذلك هو أن غشاء الخلية العضلية وقت الراحة قليلة النفاذية للجلوكوز إلا عند تنشيطها بواسطة الإنسولين – وبين الوجبات

فإن كمية الإنسولين المفرزة قليلة جدا . لكن العضلات تستهلك كميات كبيرة من الجلوكوز فى حالتين: خلال فترة **المجهود العضلى** وذلك لأن ألياف العضلات وقت المجهود العضلى تصبح عالية النفاذية للجلوكوز حتى عند غياب الإنسولين وذلك بسبب إنقباض العضلة ؛ وخلال الساعات القليلة **بعد وجبة غذائية** حيث يرتفع تركيز جلوكوز الدم خلال هذه الفترة وبالتالى يزداد إفراز الإنسولين الذى يسبب إنتقال سريع للجلوكوز داخل خلايا العضلات .

تخزين الجليكوجين فى العضلات : يحدث عند عدم بذل مجهود عضلى خلال الفترة بعد وجبة غذائية. ففى هذه الفترة ينتقل الجلوكوز بكميات كبيرة داخل خلايا العضلات – لذا يخزن معظم الجلوكوز فى صورة جليكوجين العضلات. وهذا الجليكوجين يمكن إستهلاكه فيما بعد كمصدر للطاقة بواسطة العضلات .

تسهيل مرور الجلوكوز خلال غشاء الخلية العضلية : للإنسولين أثر مباشر على غشاء الخلية العضلية لتسهيل مرور الجلوكوز (شكل ٥–٦) . عند غياب الإنسولين فإن تركيز الجلوكوز داخل الخلية العضلية يصل إلى ما يقرب من الصفر رغم زيادة الجلوكوز فى السائل خارج الخلايا (ECF) إلى ٧٥٠ ملليجرام/١٠٠مل – أما فى وجود الإنسولين فقد ارتفع تركيز الجلوكوز داخل الخلية ليصل إلى ٤٠٠ ملليجرام/١٠٠مل . والإنسولين يزيد معدل إنتقال الجلوكوز فى العضلة وقت الراحة من ١٠–٢٠ مرة على الأقل.



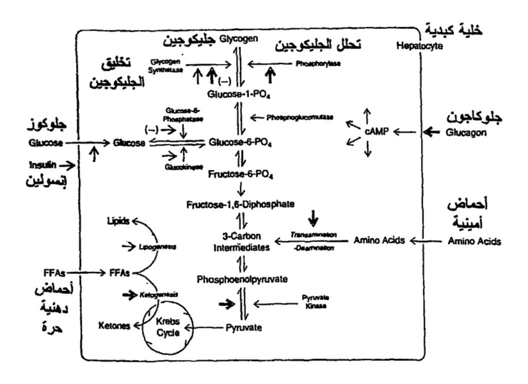
شكل (٥–٦) : تأثير الإنسولين على زيادة تركيز الجلوكوز داخل خلايا العضلات.

٢. أثر الإنسولين على تنشيط أخذ الجلوكوز وتخزينه وإستهلاكه فـــى الكبد : من أهم آثار الإنسولين هى تنشيط التخزين الفورى لمعظم الجلوكوز الممتـص بعد وجبة غذائية فى صورة جليكوجين فى الكبد . وبين الوجبات عند عدم توفر الغذاء وبدء انخفاض تركيز الجلوكوز فى الدم فإن جليكوجين الكبد يتحلل مرة أخـــرى إلـــى جلوكوز ، الذى يفرز فى الدم لمنع انخفاض تركيز جلوكوز الدم بدرجة كبيرة.

وآليات عمل الإنســولين يشمل عدة خطوات تحدث فى نفس الوقت تقريبا **(شكل ٥-٧)** : يثبط نشاط إنزيم الفوسفوريلاز **phosphorylase** فى الكبد أى يثبط تحلــل الجليكوجين إلى جلوكوز ؛ ينشط أخذ الجلوكوز من الدم إلى خلايا الكبد ويقوم بذلـــك عن طريق زيادة نشاط إنزيـــم جلوكوكينـــاز **glucokinase** أى الفســفرة الأولـــى للجلوكوز بعد إنتشاره داخل خلايا الكبد .. وفسفرة الجلوكوز وهو داخل الخلية يحجـز الجلوكوز مؤقتا داخل خلية الكبد حيث أن الفسفرة تقلل النفاذية خلال الغشــــاء؛ يزيـد نشاط الإنزيمات التى تنشط تخليق الجليكوجيـــن مثـل إنزيـم مخلـق الجليكوجيـن **glycogen synthetase** وهو المسئول عن بلمرة وحدات الجلوكوز لتكوين جـزئ الجليكوجيـــن ؛ وتشـــمل كذلـــك تنشـــيط إنزيـــم الفوســـــفوفركتوكيناز **phosphofructokinase** الذى يحدث الفسفرة الثانية لجزئ الجلوكوز (للمســاعدة على إستهلاكه) . وتحت تأثير الإنسولين يمكن **زيادة الجليكوجيــن المخـــزن** إلـــى أن يصل إلى حوالى ٥-٦% من وزن الكبد (حوالى ١٠٠ جم جليكوجين مخزن) .

تحرر الجلوكوز من الكبد بين الوجبات : بعد إنتهاء الوجبة الغذائية بفـــترة وبدء انخفاض مستوى جلوكوز الدم تحدث عدة خطوات تجعل الكبد تحرر الجلوكـــوز مرة أخرى إلى الدم وتشمل : إنخفاض جلوكوز الدم يجعل البنكرياس ينقـــص إفـــراز الإنسولين؛ نقص الإنسولين يسبب انعكاس كل الآثار التى سبق ذكرهـــا فـــى تخزيـــن الجليكوجين – وهى أساسا إيقاف أى تخليق تالى للجليكوجين فى الكبـــد ومنـــع أخـــذ الجلوكوز من الدم بواسطة الكبد؛ كذلك نقص الإنسولين (بجانب زيادة الجلوكـــاجون) ينشط إنزيم الفوسفوريلاز phosphorylase الذى يسبب تحلـــل الجليكوجيـــن إلـــى فوسفات الجلوكوز glucose phosphate ؛ إنزيـــم جلوكـــوز فوســـفاتيز **glucose phosphatase** (الذى حدث له تثبيط بواسطة الإنسولين) ينشط عند نقص الإنســولين ويفصل مجموعة الفوسفات من الجلوكوز .. وهذا يسمح للجلوكوز الحر بالإنتشار مرة أخرى إلى الدم . أى أن الكبد تزيل الجلوكوز من الدم عند وجوده بوفرة بعـــد وجبـــة

غذائية وتعيد الجلوكوز إلى الدم عند الحاجة إليه بين الوجبات . وعادة تخـزن الكبـد بهذه الطريقة حوالى ٦٠% من الجلوكوز فى الوجبة ثم تعيدها فيما بعد .



شكل (٥ – ٧) : رسم تخطيطى للتنظيم الهرمونى لتمثيل الكربوهيدرات فى الكبد.

آثار أخرى للإنسولين على ميتابوليزم الكربوهيدرات فى الكبـد : عنـد زيادة كمية الجلوكوز الداخلة إلى خلايا الكبد عن الكمية الممكن تخزينها فى صـورة جليكوجين ، يقوم الإنسولين بتنشيط تحويل كل الجلوكوز الزائد إلى **أحماض دهنيـة.** وهذه الأحماض الدهنية بالتالى تغلف فى صورة ثلاثى الجليسـريدات triglycerides فى ليبوبروتينات منخفضة الكثافة very low density lipoproteins (VLDL) – وتنقل إلى النسيج الدهنى وتخزن فى صورة دهون . الإنسولين كذلك **يمنـع عمليـة gluconeogenesis** وذلك عن طريق انقاص كميات ونشاط إنزيمات الكبد اللازمـة لهذه العملية – لكن جزءا من التأثير يحدث عن طريق أثر الإنسولين على تثبيط تحرر

الأحماض الأمينية من العضلات وغيرها من الأنسجة خارج الكبد وبالتالى ينقص المادة الأولية اللازمة لعملية gluconeogenesis .

٣. الإنسولين وخلايا المخ : المخ مختلف تماما عن معظم الأنسجة الأخرى فى الجسم من حيث أن الإنسولين لا تأثير له (أو تأثيره قليل) على أخذ الجلوكوز واستخدامه . فخلايا المخ نفاذة للجلوكوز بدون توسط الإنسولين . كذلك فإن خلايا المخ تستعمل الجلوكوز فقط كمصدر للطاقة لذا فمن اللازم أن يبقى مستوى الجلوكوز فى الدم دائما أعلى من المستوى الحرج .

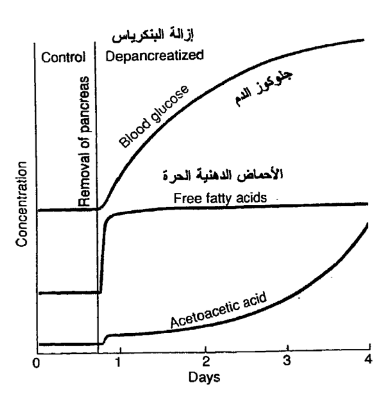
(ب) أثر الإنسولين على تمثيل الدهون:

نقص الإنسولين على المدى الطويل يسبب إختلال فى تمثيل الدهون مما يؤدى إلى حدوث تصلب فى الشرايين والذى يؤدى غالبا إلى أزمات قلبية وبعض المشاكل فى الأوعية الدموية .

١. أثر الإنسولين على تخليق وتخزين الدهون : للإنسولين آثار عديدة تؤدى إلى تخزين الدهون فى النسيج الدهنى: فهو يزيد إستهلاك الجلوكوز بواسطة معظم أنسجة الجسم وبالتالى **يوفر إستهلاك الدهون** .. كذلك يثبط إستهلاك الدهون عن طريق تثبيط نشاط إنزيم الليباز lipase فىالنسيج الدهنى ؛ **ينشط تخليق الأحماض الدهنية** خصوصا فى خلايا الكبد وتنقل الأحماض الدهنية فى الليبوبروتينات إلى الخلايا الدهنية لتخزينها . فالإنسولين يزيد نقل الجلوكوز إلى خلايا الكبد وبعد زيادة تركيز الجليكوجين فى الكبد إلى ٥-٦% فإن هذا يثبط أى تخليق آخر للجليكوجين – ودخول أى جلوكوز إضافى إلى خلايا الكبد يصبح مصدرا هاما لتكوين الدهون ؛ بجانب ذلك فإن الإنسولين يساعد على **إمتصاص الأحماض الدهنية** فى الخلايا الدهنية حيث تتحول إلى ثلاثى الجليسريدات لتخزينها ؛ الهرمون ينشط **تكوين الجليسرول** من الجلوكوز فى النسيج الدهنى والذى يتحد مع الأحماض الدهنية لتكوين ثلاثى الجليسريدات وهى الصورة المخزنة للدهن فى النسيج الدهنى .

٢. زيادة هدم الدهون بسبب نقص الإنسولين : يزداد هدم الدهون واستخدامها لتوليد الطاقة فى غياب الإنسولين – ويحدث هذا بين الوجبات عند وصول إفراز الإنسولين إلى أدناه .. وكذلك فى حالة مرض سكر الدم حيث يصل إفراز

الإنسولين إلى ما يقرب من الصفر . فعند غياب الإنسولين بإزالة البنكرياس تنعكس كل آثار الإنسولين التى سبق ذكرها والتى تسبب تخزين الدهون – حيث تتحلل الدهون المخزنة وتفرز الأحماض الدهنية نتيجة تنشيط إنزيم الليباز **lipase** فى الخلايا الدهنية. ولذا يبدأ زيادة تركيز الأحماض الدهنية الحرة فى الدم فى ظرف دقائق (شكل ٥–٨) . كذلك فإن زيادة الأحماض الدهنية فى الدم نتيجة نقص الإنسولين تنشط تحويل بعض الأحماض الدهنية (فى الكبد) إلى فوسفوليبيدات وكولسترول وهى بعض النواتج الرئيسية لتمثيل الدهون .



شكل (٥ – ٨): أثر إزالة البنكرياس على تركيزات جلوكوز الدم والأحماض الدهنية الحرة وحامض الأسيتوأسيتيك acetoacetic فى البلازما.

كذلك يسبب نقص الإنسولين تكوين كميات كبيرة من حامض الأسيتوأسيتيك **acetoacetic acid** فى خلايا الكبد – وسبب ذلك أنه فى غياب الإنسولين وفى وجود كميات كبيرة من الأحماض الدهنية فى خلايا الكبد تنشط أكسدة بيتا β- oxidation للأحماض الدهنية بسرعة كبيرة مما يسبب تكوين كميات هائلة من

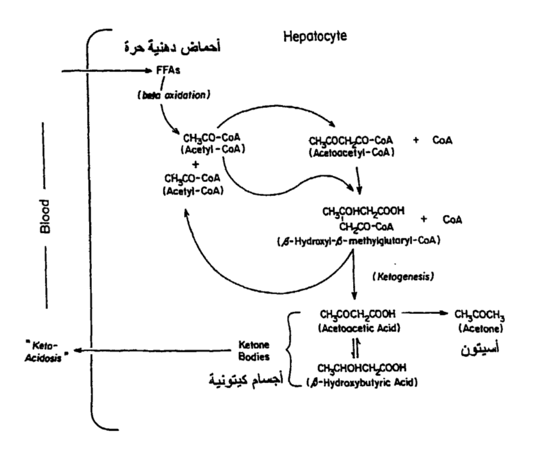
الأسيتيل كوإنزيم (أ) acetyl Co A .. وجزء كبير من acetyl Co A الزائدة تتكثف لتكوين حامض الأسيتوأسيتيك الذى يفرز فى الدم (**شكل ٥-٩**) ؛ معظم حامض الأسيتوأسيتيك يذهب إلى الخلايا السطحية حيث يتحول مرة أخرى إلى أسيتيل كوإنزيم (أ) acetyl Co A لإستعماله كمصدر للطاقة – لكن الأنسجة السطحية فى غياب الإنسولين لا تستطيع إستهلاك معظم حامض الأسيتوأسيتيك الناتجة .. لذا فكما هو موضح فى (**شكل ٥-٨**) يزداد تركيزها خلال الأيام القليلة التى تتبع غياب الإنسولين؛ بعض حامض الأسيتوأسيتيك يتحول أيضا إلى حامض البيتا هيدروكسى بيوتيريك β-hydroxybutyric acid والأسيتون **acetone** وهذين المركبين (بجانب acetoacetic acid) تسمى أجسام كيتونية ketone bodies (**شكل ٥-٩**) ووجودها بكميات كبيرة فى سوائل الجسم تسمى **ketosis** . كذلك وجود تركيزات كبيرة من acetoacetic acid و β-hydroxybutyric acid قد تسبب زيادة الحموضة **acidosis** وغيبوبة coma الذى قد تؤدى إلى الوفاة .

(جـ) أثر الإنسولين على تمثيل البروتين وعلى النمو:

١. **ينشط الإنسولين تخليق البروتين وتخزينه** : فيزيد النقل النشط لعديد من الأحماض الأمينية إلى داخل الخلايا واشتراكها فى تخليق البروتين ؛ كذلك **يثبط هدم البروتينات** وذلك بتثبيط عملية gluconeogenesis (أى تكوين الكربوهيدرات من مصادر غير كربوهيدراتية وهى أساسا الأحماض الأمينية الآتية من العضلات). وعند نقص الإنسولين فى الدم تصب كميات كبيرة من الأحماض الأمينية إلى البلازما – وهذه الأحماض الأمينية الزائدة إما أن تستعمل كمصدر للطاقة أو كمادة أولية لعملية gluconeogenesis ، وهدم الأحماض الأمينية يؤدى إلى زيادة إخراج اليوريا فى البول .

٢. **يؤثر الإنسولين على النمو** : الإنسولين لازم لتخليق البروتين لذا فهو له نفس الأهمية لنمو الحيوان مثل هرمون النمو . عند إزالة النخامية والبنكرياس فى الفأر بدون علاج يتوقف النمو – وإضافة أى من هرمون النمو أو الإنسولين كل بمفرده لا يسبب نمو يذكر .. لكن إعطاء كلا الهرمونين سويا يسبب زيادة واضحة فى النمو (**شكل ٥-١٠**) . أى أن كلا الهرمونين بينهما " تآزر synergism " لتنشيط النمو حيث يؤدى كل منهما وظيفة مستقلة عن الآخر. وربما كان لزوم هذين

الهرمونين سويا للنمو سببه أن كل منهما ينشط أخذ مجموعة مختلفة مـــن الأحمـــاض الأمينية بواسطة الخلايا وكلها مطلوبة لتحقيق النمو.

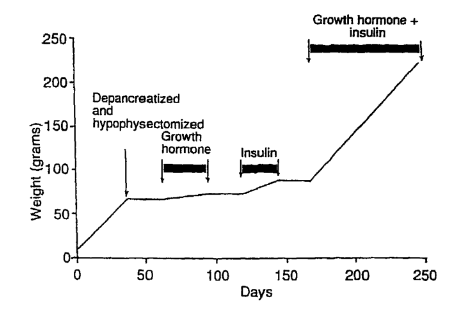


شكل (٥ – ٩) : رسم تخطيطى للتخليق الحيوى للكيتونات فى الجسم.

آليات عمل هرمون الإنسولين (Mechanisms of Action)

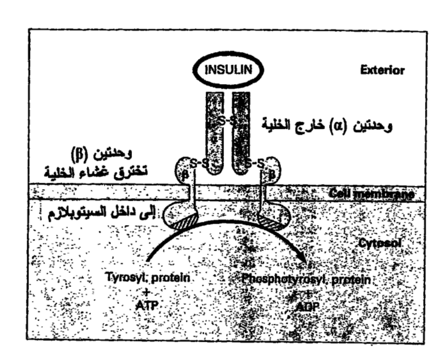
١. **مستقبل الإنسولين Insulin Receptor** : يتكون مستقبل الإنســولين من تجمع أربع وحدات subunits منفصلة والتى تتصل بعضها بواسطة روابط ثنائيــة الكبريت (شكل ٥–١١) .. وهى عبارة عن وحدتين (α) تقع خارج الخلية، ووحدتيــن (β) تخترق الغشاء وتبرز نهاية كل منهما داخل الســيتوبلازم وهــذه تحتــوى علــى

تيروسين كينـــاز tyrosine kinase . ويرتبط الإنسولين مع وحــــدات (α) خـــارج الخلية – وبسبب اتصالها مع وحدات (β) فإن أجزاء من وحدات (β) البارزة داخـــل الخلية تتفسفر ذاتيـــا (autophosphorylated) وتتحــول إلـــى تيروســين كينـــاز **tyrosine kinase نشط** . ويقوم هذا الإنزيم بفسفرة عديد من إنزيمات الســيتوبلازم .. وعملية الفسفرة هذه تؤدى إلى تنشيط بعض الإنزيمات فـــى الســيتوبلازم وتثبيـــط بعضها الآخر .



شكل (٥ – ١٠): أثر هرمون النمو وهرمون الإنسولين وأثر الهرمونين سويا علـــى النمو فى فأر مزال منه البنكرياس والنخامية.

عند إرتباط الإنسولين مع المستقبلات فى غشاء الخلية قد يحدث دخـــول معقـــد (الهرمون – والمستقبل) إلى الخلية عن طريق الطرد الخلـــوى endocytosis .. أى يحدث نقص (down regulation) للمستقبلات . وقد تعاد هـــذه المســتقبلات إلـــى السطح (recycled) . وإرتباط الإنسولين بالمستقبلات لفترة طويلة قد يؤدى إلى زيادة هدم المستقبلات التى تنقل إلى داخل الخلية وبالتالى إلى زيادة فقد المســـتقبلات مـــن غشاء الخلية :



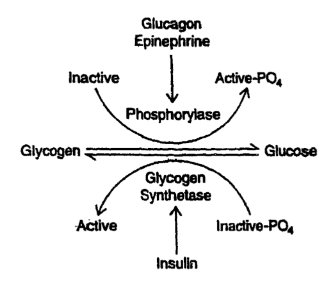
شكل (٥ – ١١) : رسم تخطيطى للتركيب الجزيئى لمستقبل الإنسولين.

٢ . الرسل الثانوية عند تنشيط مستقبلات الإنسولين : تشير النتائج إلـــى وجود نشاط ذاتى للتيروسين كيناز **tyrosine kinase** فى مستقبل الإنسولين (**شـــكل ٥-١١**) . كذلك من المحتمل أن يؤثر الإنسولين على تحلل phosphatidylinositol فى غشاء الخلية عن طريق تنشيط إنزيم phospholipase C (**PLC**) – وينتج عـن ذلك تكوين diacylglycerol (**DG**) الذى ينظم نشاط واحد أو أكثر مـــن إنزيمـــات protein kinase C (**PKC**). كذلك فإن الإنسولين قد ينشط فســفرة الكـــالموديولين **calmodulin** فى وجود أيونات الكالسيوم – وربما يعمل الكالموديولين بتعديل عمـــل الإنسولين داخل الخلية .

أحد الأدوار الفسيولوجية الرئيسية لهرمون الإنسولين هو تكوين **الجليكوجين** مـن الجلوكوز فى عديد من الأنسجة . تكوين الجليكوجين ينظم بواسطة نشاط إنزيم مخلـــق الجليكوجين **glycogen synthetase** وهذا الإنزيم نشط فى حالة إزالـــة الفوســـفات وغير نشط فى حالة إضافـــة الفوســفات . وبـــالعكس فـــإن إنزيـــم الفوســـفوريلاز

phosphorylase (الذى ينشط تحلل جليكوجين الكبد) ينشط عند الفسفرة بواسطة فعل cyclic AMP-dependent protein kinase (شكل ٥-١٢) .. لذا فإن الإنسولين ينشط تخزين الجليكوجين فى الكبد عن طريق **تثبيط الفسفرة لهذين الإنزيمين** . وفى كلا العضلات والكبد وجد أن الإنسولين يعمل على تنظيم نشاط الإنزيم مخلق الجليكوجين glycogen synthetase بآلية ليس لها علاقة مباشرة بتركيز cyclic AMP فى الأنسجة .

الإنسولين كذلك ينشط إنزيم **lipoprotein lipase (LPL)** الموجود فى تجاويف الأوعية الدموية – حيث يعمل على تحليل الجليسريدات الثلاثية من الـ chylomicrons والليبوبروتين فى الدم .. ولذا يسهل دخول الأحماض الدهنية المتحررة وتخزينها فى الأنسجة الدهنية .



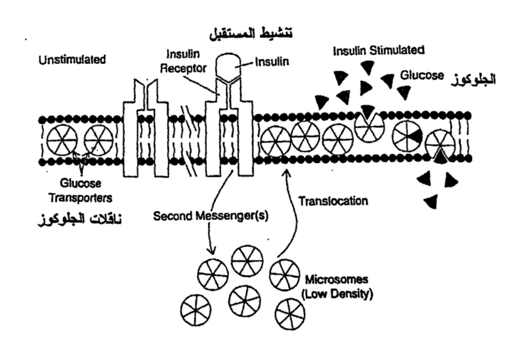
شكل (٥ – ١٢) : رسم تخطيطى لتنظيم تخليق وهدم الجليكوجين.

٣. أجهزة نقل الجلوكوز Glucose Transporter Systems :

إتزان الجلوكوز يتضمن : أخذ الجلوكوز من الدم بواسطة خلايا الكبد والعضلات والخلايا الدهنية وخلايا المخ ؛ وتحرره فى الدم وذلك من الجلوكوز المخزن فى الكبد

فى صـــورة جليكوجيــن .. أو مــن الجلوكـــوز المخلــق حديثــا بواســـطة عمليـــة gluconeogenesis فى الكبد . والعامل الرئيسى فى تنظيم مستوى جلوكوز الدم هــو الإحساس بمستوى الجلوكوز فى الجسم بواسطة خلايا (α) و (β) فى جزر لانجرهانز فى البنكرياس – وما يتبعه من إفراز الجلوكاجون الذى يزيد إفراز الجلوكوز من الكبد ، أو الإنسولين الذى ينشط تخزين الجلوكوز فى الكبد وكذلك ينشط أخـــذ الجلوكـــوز بواسطة خلايا العضلات والخلايا الدهنية .

هذه الآليات فى أخذ الجلوكوز (بواسطة الخلايا) وإفرازه وقياسه يتطلب وجـــود بروتينات فى أغشية الخلايا تسمى نـــاقلات الجلوكـــوز **glucose transporters** **(GTs)** (شكل ٥-١٣) التى تعمل عن طريـــق الإنتشــــار الميســـر (facilitated diffusion) وتنقل الجلوكوز (D-glucose) والسكريات المشابهة عن طريق التدرج



شكل (٥-١٣) : أثر الإنسولين فى تنشيط ناقلات الجلوكوز.

الأسموزى . وتوجد مشابهات (isoforms) خاصة لهذه الناقلات موزعة فى الأنسجة المختلفة وتوجد فى كل خلية كأحد مكونات الخلية وتلعب أدوارا خاصة فـــى تنظيـم

إتزان الجلوكوز – وتنظم بواسطة عوامل بيئية (الحالة الغذائية مثلا) وهرمونية . أهم هذه الناقلات كميا هى الموجودة فى خلايا العضلات والخلايا الدهنية – وهى تستجيب لهرمون الإنسولين (تنشط) ليزيل معظم جلوكوز الدم بعد وجبة غذائية حيث ينشط معدل نقل الجلوكوز إلى الخلايا بمقدار قد يصل إلى ٢٠-٤٠ ضعفا . وهذه الإستجابة لا تتضمن تخليق بروتين جديد ويظهر أثرها كاملا بين ١٠-٢٠ دقيقة . الأنسجة الهدف الرئيسية لهرمون الإنسولين قادرة على إنتاج هذه الناقلات وعزلها فى تراكيب خلوية خاصة لنقلها إلى سطح الخلية (حيث تثبت) عن طريق الطرد الخلوى exocytosis وذلك إستجابة لهرمون الإنسولين .

□ □ □

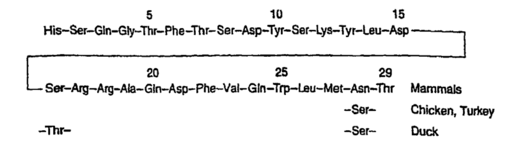
هرمون الجلوكاجون Glucagon

بعد إكتشاف الإنسولين بفترة قصيرة إتضح إن حقن المستخلصات الخام للبنكرياس فى بعض حيوانات التجارب (المصابة بمرض السكر) ينجم عنه زيادة مؤقتة لجلوكوز الدم . ولقد إفترض وجود عامل مسبب لزيادة سكر الدم فى هذه المستخلصات – وسمى بواسطة الباحثين كمبال ومورلين Kimball & Murlin (عام ١٩٢٣) باسم **الجلوكاجون glucagon** (أى المحرك للسكر mobilizer of sugar). والجلوكاجون هرمون يفرز من خلايا (α_2) فى جزر لانجرهانز عند إنخفاض تركيز جلوكوز الدم أى عكس الإنسولين – وله آثار عديدة أخرى مضادة لهرمون الإنسولين. والجلوكاجون لازم (بجانب نقص الإنسولين) لإظهار الأعراض الكاملة لمرض إرتفاع سكر الدم .

تركيب وتخليق الهرمون

الهرمون عبارة عن سلسلة ببتيدية واحدة مكونة من ٢٩ حمض أمينى (شكل ٥-١٤) ووزنه الجزيئى ٣,٥٠٠. وهو قريب الشبه من هرمونات السكرتين secretin والببتيد المثبط للمعدة gastric inhibitory peptide (GIP) والببتيد المثبط للأوعية الدموية vasoactive inhibitory peptide (VIP) . والجلوكاجون متماثل فى تركيبه فى الثدييات .. وتركيبه فى الطيور يختلف قليلا عنه فى الثدييات . وهو ينتج فى صورة بادئ بادئ الهرمون preprohormone ثم يتحول إلى بادئ الهرمون ثم

إلى هرمون . ومتوسط تركيز الهرمون في دم الإنسان ١١٥ نانوجرام/ مل قبل تناول الغذاء ويقل عقب التغذية إلى ٩٥ نانوجرام/ مل . ونصف عمر الهرمون نحو ٦-٧ دقائق .. ويهدم في الكبد والكلى .



شكل(٥ – ١٤): التركيب الكيميائى لجزئ الجلوكاجون فى الثدييات (الرسم يوضع الإختلافات فى تركيب الجلوكاجون فى بعض الطيور).

الوظائف البيولوجية

الجلوكاجون له دور كبير فى إتزان جلوكوز الدم حيث يعارض أثر الإنسولين (شكل ٥-٧) . حقن ١ ميكروجرام جلوكاجون/كجم من وزن جسم الحيوان يرفع تركيز جلوكوز الدم حوالى ٢٠ ملليجرام/١٠٠ مل من الدم فى حوالى ٢٠ دقيقة. والأثرين الرئيسيين للجلوكاجون على تمثيل الجلوكوز هى : زيادة تحلل الجليكوجين **glycogenolysis** فى الكبد وزيادة عملية **gluconeogenesis** فى الكبد. وكلا الأثرين تزيد بدرجة كبيرة توفير الجلوكوز لأعضاء الجسم .

وتحلل جليكوجين الكبد هام فى الحفاظ على مستوى جلوكوز الدم فى الفترة القصيرة (short-term) حيث يزيد تركيز جلوكوز الدم فى دقائق وذلك فى الحيوانات المغذاة جيدا وبها مخازن كافية من جليكوجين الكبد . أما عملية gluconeogenesis فى الكبد فهى أساسية للحفاظ على مستوى الجلوكوز بعد فترة طويلة من الصيام أو أثناء المجهود العضلى . فالجلوكاجون عند تركيزات فسيولوجية ينشط تحويل الأحماض الأمينية والجليسرول إلى جلوكوز (فى الكبد) ، وينشط كذلك تحلل الدهون

حيث تستعمل كمصدر للطاقة بدلا من الجلوكوز . ولا يؤثر الجلوكاجون على تحلـــل الدهون إلا عند إنخفاض مستوى الإنسولين فى الدم حيث أن الإنسولين مثبـــط قـــوى لتحلل الدهون . ومنع الإنخفاض الكبير فى سكر الدم خلال الصيام ليس ســـببه فقـــط نقص إفراز هرمون الإنسولين بل كذلك زيادة إفراز هرمون الجلوكاجون .

آليات عمل هرمون الجلوكاجون : الأنســـجة الـــهدف الرئيســـية لـــهرمون الجلوكاجون هى الكبد والنسيج الدهنى حيث يعمل الهرمون على غشاء الخلية فى الكبد ، فيقوم بتنشيط أنزيم أدينيل سيكلاز **adenylate cyclase (AC)** و زيـــادة تكـــوين cyclic AMP ، ثم تنشـــيط إنزيـــم **cyclic AMP – dependent protein kinase** وفسفرة الإنزيمات فى الخلية . وأثر الجلوكاجون على خلية الكبد مماثل لأثر هرمون الإبنفرين لكن يتوسط أثر كل هرمون مستقبل مستقل . يتبع ذلك تنشيط إنزيـــم phosphorylase (b) kinase الـــذى يحـــول إنزيـــم phosphorylase (b) إلـــى **phosphorylase (a)** وهذا الإنزيم ينشط تحلل الجليكوجين إلى glucose-1-PO_4، ويتبع ذلك إزالة مجموعة الفوسفات وبالتالى يتمكن الجلوكوز من الإفراز من خلايـــا الكبد إلى الدم . وكما ســـبق (**شـــكل ٥-١٢**) فـــإن عمليـــة الفســـفرة تنشـــط إنزيـــم الفوسفوريلاز المحلل للجليكوجين وفـــــى نفـــس الوقـــت تثبـــط إنزيـــم glycogen synthetase المسبب لتخليق الجليكوجين .

إستمرار إفراز (أو حقن) الجلوكاجون لفترة قد يسبب إستنزاف جليكوجين الكبـــد ورغم ذلك فإن الهرمون يسبب ارتفاع مستوى سكر الدم وذلك نتيجة أثر الجلوكـــاجون على زيادة معدل gluconeogenesis فى خلايا الكبد. ويتم ذلك عن طريق تنشـــيط عديد من الإنزيمات اللازمة لهذه العملية خصوصـــا الإنزيمـــات اللازمـــة لتحويـــل البيروفات pyruvate إلى phosphoenolpyruvate (**شـــكل ٥-٧**) . كذلـــك فـــإن الجلوكاجون ينشط دخول **الأحماض الأمينية** من الدم إلى خلايا الكبد مما يوفر كميـــات كبيرة منها لتحويلها إلى جلوكوز . وينشط كذلك إنزيمات الليباز **lipases** فى النســـيج الدهنى مما يسبب تحرر الأحماض الدهنيـــة والجليســـرول (الجليســـرول – وليـــس الأحماض الدهنية – قد يستعمل عن طريق عمليـــة gluconeogenesis فـــى الكبـــد لتكوين الجلوكوز) .. ويثبط الهرمون كذلك تخزين الجليسريدات الثلاثية فى الكبد .

هرمونات البنكرياس الببتيدية الأخرى

وهذه الهرمونات تنظم أوتعدل إفراز الإنسولين والجلوكاجون.

١. **السوماتوستاتين Somatostatin (SS)** : يوجد فى خلايا (D) فى جزر لانجرهانز فى البنكرياس – وهذه الخلايا تقع بالقرب من خلايا ألفا (α) وخلايا بيتا (β) فى جزر لانجرهانز مما يجعل هرمون السوماتوستاتين يعمل كهرمون موضعى paracrine . هرمون السوماتوستاتين المعزول من البنكرياس مطابق فى التركيب لهرمون السوماتوستاتين المعزول من الهيبوثالامس . ونصف العمر البيولوجى ($T_{½}$) للهرمون فى الدم حوالى ٣ دقائق .

وللهرمون آثار عديدة مثبطة فهو : يعمل موضعيا (paracrine) فى جزر لانجرهانز لتثبيط إفراز الإنسولين والجلوكاجون ؛ ينقص حركة المعدة والإثنى عشر والحوصلة الصفراوية ؛ يثبط كل من الإفراز والإمتصاص فى القناة الهضمية. وهذه الآثار تشير إلى أن الأثر الرئيسى للهرمون هو إطالة الفترة التى يحدث فيها تمثيل العناصر الغذائية فى الجسم . كذلك فإن أثر السوماتوستاتين فى تثبيط إفراز الإنسولين والجلوكاجون ينقص إستهلاك العناصر الممتصة بواسطة الأنسجة – لذا يمنع الإستهلاك السريع للغذاء وبالتالى يجعله متوافرا لمدة أطول .

٢. **عديد الببتيد البنكرياسى Pancreatic Polypeptide (PP)** : يفرز من خلايا (F) فى جزر لانجرهانز . وهو ببتيد مكون من٣٦ حمض أمينى – وتم عزله فى عديد من الثدييات والطيور وتوجد إختلافات قليلة فى التركيب بين الأنواع المختلفة . ودرست وظائفه البيولوجية فى الطيور (الدجاج) ووجد أنه ينقص جليكوجين الكبد ربما عن طريق تنشيط تخليق الدهون فى الكبد ، وتثبيط تحلل الدهون فى النسيج الدهنى وبذا ينقص الجليسرول وكذلك الأحماض الدهنية الحرة FFA(s) . وفى الإنسان وجد علاقة عكسية بين عديد الببتيد البنكرياسى والسوماتوستاتين حيث أن عديد الببتيد البنكرياسى يثبط إفراز السوماتوستاتين من البنكرياس والأمعاء ، والسوماتوستاتين يثبط إفراز PP . وإفراز الهرمون ينبهه تناول الطعام الغنى بالبروتين وكذلك نقص مستوى الجلوكوز بالدم.

٣. **الأميلين Amylin** : تم اكتشاف هذا الهرمون حديثا ويفرز من خلايا بيتا (β) فى جزر البنكرياس المفرزة للإنسولين . وهو هرمون ببتيدى يحتوى علـــى ٣٧ حمض أمينى وتركيبه قريب من تركيب هرمـــون الكالسـيتونين . ويفـرز الأميليـن إستجابة لبعض مكونات الغذاء مثل الجلوكوز والحمض الأمينـى أرجينيـن . ويقـوم **بمعارضة فعل الإنسولين** فى عدد من الأنسجة مثل العضلات الهيكلية والكبد .. حيـث يعارض أثر الإنسولين على تخليق الجليكوجين .. كما يـؤدى إلـى زيـادة مسـتوى الجلوكوز والأحماض الدهنية الحرة فى الدم . كذلك يلعب الأميلين دورا حيويـا فـى تمثيل العناصر المعدنية فى الجسم حيث يسبب نقص مستوى الكالسيوم والفوسفات فـى الدم – ربما نتيجة أثره على تثبيط الخلايا المحللة للعظام وتشجيع بناء وتكلس العظام .

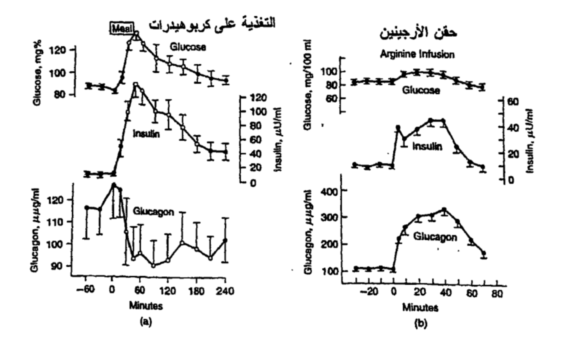
تنظيم وظائف جزر البنكرياس

ينظم إفراز الإنسولين والجلوكاجون من جـزر البنكريـاس بواسـطة عوامـل **ميتابوليزمية وعصبية وهرمونية** لكن جلوكوز الدم هو أهمها فى عملية التنظيم :

١. **فزيادة جلوكوز الدم** المؤقتة التى تحدث عند تناول الكربوهيدرات تنشـط إفراز الإنسولين وتثبط إفراز الجلوكاجون **(شكل ٥–١٥أ)** . كذلك **الأحماض الأمينيـة** (الأرجينين والليوسين) **والأحماض الكيتونية** (مثـل الأسيتوأسـيتيك) تنشـط إفـراز الإنسولين وهو مهم لاستهلاك هذه المركبات فى تخليق البروتينـات والدهـون علـى التوالى – ومعظم الأحماض الأمينية تنشط إفراز الإنسولين والجلوكاجون **(شـكل ٥–١٥ب)** . وتنشيط إفراز "الإنسولين" بواسطة الأحماض الأمينية مهم حيث أن الإنسولين المفرز ينشط إستخدام الأحماض الأمينية فى تخليق البروتين فى العضلات وغيرها من الأنسجة . وإفراز "الجلوكاجون" المصاحب لإفراز الإنسولين يمنع خفض سكر الـدم نتيجة إفراز الإنسولين . وعند إعطاء جلوكوز مع الأحمـاض الأمينيـة يمنـع أثـر الأحماض الأمينية فى تنشيط إفـراز الجلوكـاجون – وهـذا يحـدث عنـد إعطـاء كربوهيدرات مع البروتين فى الوجبة الغذائية كما فى الإنسان .. أما فـى الحيوانـات آكلة اللحوم فإن إفراز الجلوكاجون يصاحب إفراز الإنسولين نتيجـة تنـاول وجبـة بروتينية وهذا له قيمة فى التأقلم .

إعطاء الجلوكوز عن طريق الفم له تأثير أكبر فى تنشيط إفراز الإنسولين عنـه عند حقن الجلوكوز فىالدم. وهناك ما يثبت أن وجود الجلوكوز فىالقنـاة الهضميـة

ينشط إفراز الببتيد المثبط للمعدة gastric inhibitory peptide (GIP) والتـــى تذهب بعد ذلك عن طريق الدم إلى الجزر البنكرياسية حيث تعمـــل بالإشـــتراك مـــع الجلوكوز على تنشيط إفراز الإنسولين . وهناك عدد من العوامـــل المســـببة لخفـــض جلوكوز الدم والتي تعطى عن طريق الفم (مثل tolbutamide وغيرها من مشـــتقات sulfonylurea) تنشط إفراز الإنسولين – وإستمرار إعطائها لفـــترة طويلـــة يســـبب تضخم خلايا (β) فى البنكرياس وقد يؤدى إلى إنهاك الخلايا وموتها (وحدوث مـــرض السكر diabetes mellitus) نتيجة التنشيط المستمر .



شكل(٥–١٥) : (أ)أثر التغذية على وجبة غنيـــة بـــالكربوهيدرات علـــى تركـــيزات البلازما مـــن الجلوكـــوز وهرمونـــات الإنســـولين والجلوكـــاجون البنكرياسية فى الإنسان الطبيعى.

(ب) أثر حقن الأرجينين علـــى مســـتويات الجلوكـــوز وهرمونـــات الإنسولين والجلوكاجون البنكرياسية فى الدم الوريدى فى الإنســـان الطبيعى.

٢. ويصل للبنكرياس ألياف عصبية **سمبثاوية وباراسمبثاوية**. وكلا النوعين من الأعصاب تمد خلايا (α) وخلايا (β) فى جزر لانجرهانز وتؤثر على إفرازاتها – ولو أن خلايا (β) لا تحتاج إلى أتصالات عصبية للقيام بوظائفها . الأعصاب الباراسمبثاوية **(المفرزة للأسيتيل كولين)** تنشط إفراز الإنسولين . كاتيكولات الأمين **(مثل النورإبنفرين والإبنفرين)** سواء من مصدر عصبى أو من غدد صماء تلعب دورا رئيسيا فى تنظيم إفراز خلايا الجزر البنكرياسية – وتؤثر كاتيكولات الأمين على خلايا الجزر البنكرياسية عن طريق المستقبلات الأدرينرجية . ويؤثر الإبنفرين الذى يفرز فى حالة الضغوط على مستقبلات ألفا الأدرينرجية **α-AR** فى خلايا (β) فى جزر البنكرياس ويثبط إفراز الإنسولين – وتثبيط إفراز الإنسولين فى هذه الحالة مفيد للكائن الحى لتوفير الجلوكوز فى الدم للأنسجة مثل المخ والعضلات والكبد (التى تنشط فى هذه الفترة) بدلا من تخزينه فى صورة جليكوجين أو دهون . كذلك فإن الإبنفرين والنورإبنفرين تنشط إفراز الجلوكاجون من خلايا (α) من خلال التأثير على مستقبلات بيتا الأدرينرجية **β-AR** فى هذه الخلايا – ويعمل الجلوكاجون على تنشيط إنتاج الجلوكوز عن طريق gluconeogenesis وإفرازه من الكبد . أى أن الإبنفرين المفرز فى حالة الضغوط stress يزيد مستوى سكر الدم عن طريق : يثبط إفراز الإنسولين ؛ ينشط إفراز الجلوكاجون؛ هرمون الإبنفرين نفسه يرفع سكر الدم عن طريق تأثيره المباشر على تحلل جليكوجين الكبد .

٣. السوماتوستاتين يثبط إفراز الإنسولين والجلوكاجون عن طريق التأثير المباشر على خلايا جزر لانجرهانز حيث يسبب نقص تكوين cyclic AMP فى هذه الخلاياعن طريق تثبيط نشاط إنزيم الأدينيل سيكلاز .

الجلوكاجون ينشط خلايا (β) لإفراز الإنسولين ، فى حين أن الإنسولين يثبط إفراز الجلوكاجون من خلايا (α) . وهناك ما يشير إلى أن إحساس البنكرياس للجلوكوز (glucose sensor) يوجد أساسا فى خلايا (β) حيث أن ناقلات الجلوكوز glucose transporters توجد فقط فى خلايا (β) المنتجة للإنسولين وهذه قد يكون لها دور فى قياس مستوى الجلوكوز فى هذه الخلايا .

هرمون النمو مسبب أحيانا لمرض زيادة سكر الدم كما فى حالة زيادة إفراز هرمون النمو فى مرض تضخم الأطراف acromegaly – فهو ينشط إفراز الإنسولين لكن فى نفس الوقت يقلل حساسية الأنسجة السطحية مثل العضلات والنسيج

الدهنى للإنسولين . ودور هرمون النمو فى إفراز الإنسولين قد يكون غـــير مباشــر بسبب زيادة جلوكوز الدم الناتجة عن قيام هرمون النمو بتثبيط أخذ الجلوكوز بواسـطة الأنسجة السطحية . وأثر هرمون النمو على إستمرار إفراز الإنسولين قد يؤدى كذلـك إلى نقص (down regulation) مستقبلات الإنسولين – وهذا يؤدى إلى زيادة أكـبر فى إفراز الإنسولين مما يؤدى إلى إنهاك خلايا (β) فى البنكرياس وظـــهور مــرض إرتفاع سكر الدم .

الجلوكوكورتيكويدات Glucocorticoids (مثل الكورتيزول) تزيـد جلوكـوز الدم عن طريق تنشيط عملية gluconeogenesis فى الكبـد ، وكذلـك تزيـد أثـر كاتيكولات الأمين على تحلل الدهون فى النسيج الدهنى . لذا فزيادة إفراز الكورتيزول لفترة طويلة كما فى حالة مرض كوشنج قد يؤدى إلى مرض إرتفاع سكر الدم .

ملخص عملية تنظيم جلوكوز الدم

فى الشخص الطبيعى ينظم تركيز جلوكوز الدم بدقة عادة فى المدى بيـــن ٨٠- ٩٠ ملليجرام/١٠٠ مل من الدم فى الشخص الصائم (فى الصبـاح قبـل الإفطـار) . ويزداد هذا التركيز إلى ١٢٠-١٤٠ ملليجرام/١٠٠ مل خلال السـاعة الأولـى بعـد تناول الغذاء – لكن التنظيم الرجعى لتنظيم جلوكوز الدم يعيد تركـيزه بسـرعة إلـى المستوى الطبيعى عادة فى فترة ساعتين بعد نهاية إمتصاص الكربوهيدرات . جلوكوز الدم فى الحيوانات المجترة مثل الماشية والأغنام والماعز التامة النمو مقداره ٤٠-٦٠ ملليجرام/١٠٠ مل – أما فى المجترات صغيرة السن التى لم يتطـور الكـرش بـها فمقداره يقارب جلوكوز الدم فى الحيوانات وحيدة المعدة .

ويعمل الكبد كعضو هام منظم لجلوكوز الدم: فعند إرتفاع جلوكوز الدم لتركيزات عالية جدا (بعد وجبة غذائية) يفرز **الإنسولين** وينشط تخزيـن ٢/٣ كميـة الجلوكـوز الممتصة (بطريقة شبه فورية) فى الكبد فى صورة جليكوجين – وبذا يخفض جلوكـوز الدم إلى المستوى الطبيعى . وبالعكس فعند إنخفاض جلوكـوز الـدم ينشـط إفـراز **الجلوكاجون** الذى يعمل فى الإتجاه العكسى لهرمون الإنسولين ويشجع الكبـد علـى إفراز الجلوكوز مرة أخرى إلى الدم . كذلك فإن نقص جلوكوز الدم يؤثر مباشرة على الهيبوثالامس لتنشيط الجهاز العصبى السمبثاوى وتنشيط إفراز الإبنفرين مـن نخـاع الأدرينال والذى ينشط إفراز الجلوكوز من الكبد .

وفى "المدى الطويل" (فى فترة ساعات إلى أيام) يفرز كل من هرمـــون النمــو والكورتيزول إستجابة لنقص جلوكوز الدم – وكلا الهرمونين ينقصا معدل إســـتهلاك الجلوكوز بواسطة معظم خلايا الجسم .. وهذا أيضا يساعد على عودة تركيز جلوكـوز الدم إلى المستوى الطبيعى . كذلك عند نقص جلوكوز الدم تتحول معظم أنسجة الجسـم إلى استهلاك الدهون والبروتين (بدلا من الكربوهيدرات) كمصدر للطاقة – وبذا يتوفر الجلوكوز للأنسجة التى تعتمد كلية على الجلوكوز كمصدر للطاقة مثل المخ وشـــبكية العين . كذلك تنشط عملية gluconeogenesis فى الفترة بيـــن الوجبـات لتكويـن الجلوكوز . ونقص إفراز الإنسولين فى هذه الفترة يثبط استهلاك هذه الكمية البســيطة من الجلوكوز بواسطة العضلات والأنسجة الأخرى – وتوفر الجلوكوز لأنسجة المخ .

الإختلال فى وظائف جزر البنكرياس

الإختلال قد ينتج عنه مرض البول الســكرى**diabetes mellitus** (mellitus) تعنى عسل باللاتينية ، diabetes تعنى زيادة إخراج الماء فى البول). ويصيب هــذا المرض نحو ١-٢% من شعوب العالم الغربى ونسبة أقل من الشـــعوب الأخـــرى .. وحوالى ٣/١ سكان العالم بعد سن الأربعين معرضيـــن للإصابـــة بـــالمرض . وهـــذا المرض أقل حدوثا فى الحيوانات المستأنسة . وقد ينشأ هذا المـــرض فـــى الطفولـــة (juvenile – onset) وينتج عن نقص الهرمون . كما قد ينشأ فـــى العمـــر الأكـــبر (maturity – onset) ومعظم هؤلاء المرضى يوجد فى دمهم كميـــات أكـــبر مـــن الإنسولين لكن أنسجة أجسامهم لا تستجيب للـــهرمون (insulin – resistance) .. حيث يوجد نوعين من المرض : "type-A" وفيها يحدث نقـــص عـــدد مســـتقبلات الأنسولين و "type-B" وفيها يحتوى الجسم على أجسام مضادة ضد بعـض أجـزاء مستقبل الإنسولين مما يسبب ضعف إرتباط الإنسولين مع المستقبل فى الخلايا الهدف .

فـــى المرضـــى بـــالبول الســكرى الذيـــن "يحتـــاجون للإنســـولين **insulin-dependent**" يوجد انخفاض ملحوظ فى خلايا (β) المفرزة للإنسولين . والمرضـــى المصابون بمرض البول السكرى فى سن الطفولة تظهر عليهم أعراض المرض فجائيا ربما بسبب الإصابة بفيروس أو عدة فيروسات والتى تسبب تدمير كافى فى خلايا (β) – ودائما يحتاجون إلى حقنهم بالإنسولين للسيطرة على المرض . أما المرضى الذيـــن يعانون من "عدم الإستجابة للإنسولين **insulin-resistance**" فإن جزر البنكريــــاس

عندهم سليمة ومستوى إنسولين الدم مرتفع – وسبب المرض : قد يكون نتيجة المعاملة بالحقن بالإنسولين المحضر من أنواع (species) مختلفة مما ينتج عنه تكوين أجسام مضادة للهرمون والتى تثبط ارتباط الهرمون مع المستقبل ؛ أو إنتاج هرمون غير طبيعى مما يسبب نقص إنجذابه للمستقبل؛ أو إختلال (نقص) فى عدد مستقبلات الإنسولين أو إنجذابها للهرمون كما فى حالة الأفراد البدينة حيث يقل عدد مستقبلات الإنسولين فى الأنسجة. وفى الحيوانات وفى الإنسان يحدث هذا الأثر نتيجة زيادة تناول الغذاء وبالتالى زيادة إفراز الإنسولين الذى يسبب نقص مستقبلاته – وإنقاص تناول الغذاء يخفف هذه الحالة وينشط إرتباط الإنسولين بالخلايا فى هؤلاء الأفراد.

وعند غياب الإنسولين تنعكس كل آثاره المعروفة فى الجسم (شكل ٥–٧) . فيتوقف تنشيط إنزيم مخلق الجليكوجين glycogen synthetase مما يزيد مستوى الجلوكوز–٦–فوسفات ($G\text{-}6\text{-}PO_4$) وهذا يزال منه مجموعة الفوسفات بواسطة إنزيم G-6-Pase ويتحول إلى جلوكوز – ويصاحب ذلك نقص نشاط إنزيم الجلوكوكيناز glucokinase . وينتج عن ذلك فقد الجلوكوز من خلايا الكبد وتعطيل دخول الجلوكوز إلى الخلايا . لذا لا تتوفر المادة الأولية لعملية " تحلل الجلوكوز glycolysis " وإنتاج ATP عن طريق دورة كربس Krebs – ويحدث هذا داخل خلايا الكبد وغيرها من الخلايا . ويحدث قلة تكوين ATP من الجلوكوز داخل الخلايا – أى يحدث **جوع فى الخلايا cellular famine** بالرغم من توفر الجلوكوز فى الدم وينتج عن ذلك زيادة تناول الطعام **polyphagia** . وزيادة سكر الدم يؤدى إلى إخراج كميات كبيرة من البول **polyuria** والذى يؤدى بالتالى إلى الجفاف والعطش الشديد **polydipsia** . ويحدث فقد الجلوكوز فى البول عند زيادة تركيز جلوكوز الدم عن ١٨٠**ملليجرام/١٠٠ مل** وقد يفقد مرضى البول السكرى ١٠٠ جم أو أكثر من الجلوكوز فى البول يوميا .

وعند نقص الإنسولين يحدث عدم توفر الجلوكوز لعملية تخليق الدهون داخل الخلايا الدهنية مما ينتج عنه زيادة **تحلل الدهون** وتحرر الأحماض الدهنية والجليسرول.وعند زيادة الأحماض الدهنية الحرة يحدث بها أكسدة(β-oxidation) وتكوين أسيتيل كو إنزيم (A) الذى يؤدى إلى زيادة تكوين أجسام كيتونية وتراكمها فى الدم (**شكل ٥–٩**) . ويتبع ذلك زيادة إخراج الأجسام الكيتونية فى البول **ketonuria** . وتخرج الأجسام الكيتونية فى صورة أملاح صوديوم لذا تزال كميات كبيرة من الماء (أسموزيا) من البلازما – وهذا يزيد حالة الجفاف الموجودة أصلا نتيجة فقد الماء فى

البول بسبب زيادة سكر الدم . فقد الصوديوم كذلك يسـبب الإضطـراب فـي أثـر البيكربونات على تنظيم pH البلازما وبذا يزيد الحموضة **acidosis** فـي البلازمـا. كذلك تفقد الكيتونات عن طريق الرئتين وتعطى للأنفاس رائحة مميزة fruity smell.

وفى غياب الإنسولين لا تتمكن الأحماض الأمينية والجلوكوز من دخول خلايـا العضلات مما يسبب **هدم البروتين** . الأحماض الأمينية المفرزة من العضلات تستخدم عن طريق عمليات إزالة ونقل مجموعة الأمين فى تكوين الجلوكوز وينتج عن ذلـك إتزان أزوتى سالب . وهدم البروتين يسبب إستنزاف البروتين وإسـتهلاك الأنسـجة والفشل فى النمو (وهو من أعراض مرض البول السكرى فى الأطفال) . وإسـتنزاف البروتين وزيادة سكر الدم المصاحب له يصاحبه أيضـا **قلـة المقاومـة** للإصابـة بالأمراض.

وقد تحدث **أورام مفرزة للإنسولين** فى جزر البنكرياس – وإفراز الإنسولين مـن هذه الأورام لا يتأثر بمستوى جلوكوز الدم. وإذا كان الإفراز غير كبير فيمكن معالجة نقص جلوكوز الدم بزيادة تناول الغذاء، أما إذا كان إفراز الإنسولين كبيرا فلا بد مـن إزالة الأورام جراحيا حتى لا يؤدى إلى الوفاة بسبب نقص سكر الدم . كذلك قد تحدث **أورام مفرزة للجلوكاجون** فى خلايا ألفا (α) .

ويمكن التغلب على مشاكل تكوين "الأجسام المضادة" عند إستعمال الإنسـولين من مصادر غير بنكرياس الإنسان عن طريق : تحضير الإنسـولين الإنسـانى عـن طريق الهندسة الوراثية ؛ أو غرس جزر لانجرهانز سليمة فى المرضى .

الباب السادس

الهرمونات المنظمة للكالسيوم
Calcium Regulating Hormones

أيون الكالسيوم (Ca^{++}) هام فى العديد من الوظائف الفسيولوجية - منها أنه: لازم لنمو العظام ؛ ضرورى لإتمام عملية تجلط الدم ؛ يشترك فى عملية إنقسام الخلايا وتضاعفها ؛ يساعد (مع Na^+ و K^+) فى المحافظة على جهد أغشية الخلايا ؛ ضرورى فى نقل الإشارة بين مستقبلات الهرمون لتكوين وظهور أثر الرسول الثانى؛ لازم لتنبيه الإنقباض والإفراز .

الكالسيوم وفسيولوجيا العظام

كمية الكالسيوم الموجودة فى إنسان وزنه ٧٠ كجم تبلغ نحو ١ كجم (١,٥% من وزن الجسم) – والمقدار الموجود فى السوائل خارج الخلايا حوالى ١ جم وبتركيز يبلغ ١٠ ملليجرام لكل ١٠٠ مل فى الإنسان . ويوجد الكالسيوم فى البلازما فى ثلاثة صور : كالسيوم متأين ionized (٥٠%) ؛ كالسيوم مرتبط ببروتين خصوصا الألبيومين (٤٠%) ؛ كالسيوم مرتبط مع مكونات أخرى مثل السترات والفوسفات (١٠%) . كل من الكالسيوم المتأين والمرتبط مع السترات أو الفوسفات قابل للمرور فى الأغشية – أى أن حوالى ٦٠% من الكالسيوم الكلى فى الدم يمر خلال الأغشية فى الجسم . وتمثيل الكالسيوم فى الجسم يشمل العلاقة بين: المخزن الكبير فى الهيكل العظمى ، ومخزن صغير فى الأنسجة الرخوة soft tissues ، والمخزن الأصغر فى السائل خارج الخلايا . وتحت الظروف الطبيعية لا يتغير تركيز أيون الكالسيوم داخل أو خارج الخلايا إلا فى حدود ضيقة بالرغم من التفاوت الكبير فى تناول الكالسيوم فى الأغذية. ويأتى كالسيوم الدم من الوجبة الغذائية حيث يصل إلى الدم بعد نقله نقلا نشطا خلال الأغشية الطلائية للأمعاء . ويمنع فقد الكالسيوم فى البول جزئيا بواسطة إعادة الإمتصاص النشط خلال الطبقة الطلائية للأنابيب الكلوية . بجانب ذلك تعمل العظام كمصدر مباشر للكالسيوم لكى تتم المحافظة على إتزان الكالسيوم فى الدم .

وتغطى العظام بنسيج ضام تقع تحتـــه طبقـة مـن **الخلايـا المولـدة للعظـم osteoblasts** التى تخلق وتفرز جزيئات من **الكولاجين collagen** ترتب فى صورة مادة بينية matrix حول الخلايا المولدة للعظم . وتتمـــيز الخلايـا المولـدة للعظـم باحتوائها على العديد من الريبوسومات وعلى شبكة إندوبلازمية خشنة (RER) كثيفـة وجهاز جولجى كبير مما يدل على نشاطها فى تخليق البروتين . وتقوم هـذه الخلايـا بتخليق الكولاجين الذى يمثل ٩٠–٩٥% من الجزء العضوى فـــى المـادة البينيـة . وترتبط أيونات الكالسيوم والفوسفات على أماكن محددة فى المادة الكولاجينية البينيـة حيث ترسب على هيئـة هيدروكســى أبـاتيت hydroxyapatite [Ca_{10} $(PO_4)_6$ $(OH)_2$]. وتترسب فوسفات الكالسيوم عندما يزيد حاصل تركـيز [Ca^{++}] × [PO_4^-] عن حاصل الإذابة عند مكان تكوين العظام . وينشط ترسيب المعادن فى العظام تحـت ظروف من "القاعدية الموضعية" الناتجة عن نشاط الخلايا المولدة للعظـم . وتتحـول الخلايا المولدة للعظم المحاطة بالخلايا البينية الكولاجينية المتكلسة إلى خلايـا غـير نشطة نسبيا تسمى **الخلايا العظمية osteocytes** . وتتصل هـذه الخلايـا بالخلايـا المجاورة بواسطة زوائد سيتوبلازمية تقع فى ممرات دقيقة موجودة داخل المادة البينية تسمى قنيات دقيقة canaliculi – وهذه توفر الوسائل التى عن طريقها تحصل الخلايا العظمية على العناصر الغذائية وتتخلص من نواتج الميتابوليزم الغير مرغوبة وتستقبل الهرمونات المنشطة .

أما عملية إزالة المعادن من العظام فتتأثر بخلايا كبيرة عديـدة الأنويـة تسـمى **الخلايا المحللة للعظام osteoclasts** التى تحرر إنزيم الفوسفاتيز الحـامضى acid phosphatase وحامض الهياليورنيك hyaluronic acid . وهذه الخلايـا تكونـت بالتحام خلايا ملتهمة phagocytes وحيدة الأنوية من نخاع العظام – وهـى خلايـا تتحرك على سطح العظام وتهدم مكوناتها عن طريق فعـل إنزيمـات الليسـوزومات lysosomes التى تحررها . ونقص الـ pH موضعيا بواسطة الخلايا المحللة للعظام تحلل الهيدروكسى أباتيت مسببة تحرر الكالسـيوم والفوسـفات مـن المـادة البينيـة الكولاجينية .

وتعمل العظام كمخزن للكالسيوم (تحتوى على ٩٩% من كالسيوم الجسم) وذلـك من أجل أخذ سريع وتحرير للكالسيوم أثناء التغيرات اليومية للكالسيوم فى البلازمـا . وتوجد طبقة عظمية سائلة تقع بين طبقة خارجية من الخلايا المولدة للعظام وطبقـات داخلية من الخلايا العظمية . والكالسيوم المخزن فى الطبقة العظمية السائلة يوجد فـى

صورة غير مستقرة (labile) وبذا يحفظ من أن يتحول إلـــى بلـــورات هيدروكســـى أباتيت hydroxyapatite . والتغيرات اليومية فى إنتقال الكالسيوم فى الإنسان البـــالغ فى حالة إتزان هى كما يلى تقريبا : كمية الكالسيوم المتناولة يوميـــا حوالـــى ١٠٠٠ ملليجرام ، ٣/١ هذه الكمية فقـــط تمتص فى الأمعاء (٣٦٠ ملليجـــرام) وتدخـــل إلـــى السائل خارج الخلايا (ECF) . جزء من الكالسيوم فى ECF يفقـــد فـــى إفـــرازات الأمعاء مرة أخرى إلى الأمعاء (ومقداره ١٩٠ ملليجرام) . أى أن صافى الامتصـــاص فى الأمعاء هو ١٧٠ ملليجرام كالسيوم – وهذه هى تقريبا الكمية المفقودة فى البـــول يوميا . وفى العظام حيث المخزن الرئيسى للكالسيوم فى الجسم (حوالـــى ٩٩٠ جـــم كالسيوم) يحدث تبادل يومى مقداره ٥٥٠ ملليجرام بين العظام وسوائل الجسم . وفـــى حالة الشخص البالغ فإن كمية الكالسيوم الخارجة من والعائدة إلى العظام متساوية . أما فى حالة الطفل النامى فيحدث حجز للكالسيوم Ca-retention يتناسب مع معدل نمـــو العظام .

وتتحكم ثلاثة هرمونات رئيسية فـــى إتـــزان الكالســـيوم وهـــى: البـــاراثرمون **Parathormone (PTH)** ، الكالســـيتونين **Calcitonin (CT)**، **والصـــــورة الهرمونية من فيتامين D** – وهناك عديد من الهرمونات الأخرى التى تؤثر بطريـــق غير مباشر.

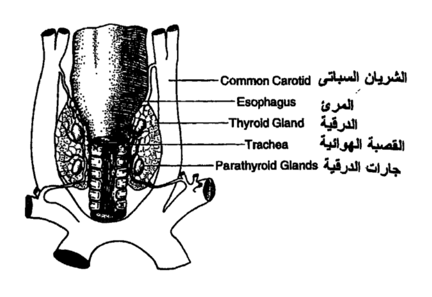
□ □ □

البارائرمون Parathormone (PTH)

هو أول الهرمونات التى أكتشفت من الهرمونات الثلاثة المتحكمـــة فـــى إتـــزان الكالسيوم . ففى عام ١٩٢٤ قام كوليب وكـــلارك Collip & Clark بتحضـــير أول مستخلص للغدد الجار درقية التى تستطيع علاج الإنقباضات العضلية tetany الناتجـــة من إزالة الغدد الجاردرقية وصاحب ذلك زيادة فى كالسيوم الدم . ولكون الكالســـيوم أساسى فى الوظائف الخلوية فإن **الباراثرمون ضرورى للحياة** .

ويفرز الباراثرمون من الغدد جارات الدرقية parathyroid glands – وتوجـــد **هذه الغدد فى معظم الثدييات منغمدة على سطح الغدد الدرقية من الخلف (شكل ٦-١). ويختلف عددها من ٢ – ٨ ويوجد فى الإنسان ٤ غـــدد – وهـــى صغـــيرة الحجـــم ٦×٤×٢مم وكل واحدة تزن حوالى ٣٠ – ٥٠ ملليجرام وهى عادة أكبر فـــى النســـاء**

عنها فى الرجال . وفى الحيوانات المجترة توجد ٢-٤ غدد منغمدة فى الدرقية .. كما توجد غدد أخرى خارجية تقع أمام الدرقية . وتتكون غدد جارات الدرقية من نوعين من الخلايا : **الخلايا الرئيسية chief cells** وهى مصدر الباراثرمون والأكثر وجودا؛ الخلايا الحمضية **oxyphil cells** ووظيفتها غير معروفة ، وتظهر فى الإنسان عند البلوغ ويزداد عددها مع التقدم فى العمر . وإزالة غدد جارات الدرقية تؤدى إلى إنخفاض مستوى الكالسيوم فى البلازما وبالتالى تسبب تشنجات tetany ثم الوفاة . وتم عزل الهرمون الفعال بيولوجيا من غدد الأبقار عام ١٩٢٥ .



شكل (٦ – ١): منظر خلفى للغدة الدرقية فى الإنسان مبينا عليها الغدد الجاردرقية المتصلة بها.

ويفرز الهرمون أولا فى صورة بادئ بادئ الباراثرمون prepro-PTH (١١٥ حمض أمينى) الذى يتحول إلى بادئ الباراثرمون pro-PTH (٩٠ حمض أمينى) ثم إلى باراثرمون PTH يتكون من ٨٤ حمض أمينى ووزنه الجزيئى ٩,٥٠٠. وتركيب الباراثرمون فى الإنسان قريب الشبه للهرمون فى الأبقار والخنازير . وفى

جهاز جولجى يغلف الهرمون (فى صورة بادئ هرمون) فى حويصلات إفرازية تهاجر إلى أطراف الخلية حيث يتم إفراز الهرمون بواسطة الطرد الخلوى ، وتحويل بادئ الباراثرمون إلى الباراثرمون يتم قبل الإفراز مباشرة . ويهدم الهرمون فى الدم إلى جزئين رئيسيين أحدهما [PTH-(1-34)] يحتفظ بالنشاط البيولوجى .. والجزء الآخر يضم المقطع ٣٥-٨٤ وهو غير فعال. ونصف الحياة البيولوجية ($T_{½}$) للهرمون فى دم الأبقار والإنسان من ٣-٤ دقائق . ويهدم الهرمون أساسا فى الكلية والكبد .

تنظيم إفراز الباراثرمون PTH

الكمية اليومية لإفراز الباراثرمون فى الإنسان حوالى ١ ملليجرام – وينظم إفراز الهرمون من غدد جارات الدرقية بواسطة:

١. مستوى كالسيوم الدم : وتحتوى خلايا الغدة على أماكن لتمييز الكالسيوم. تحضين شرائح من جارات الدرقية معمليا (in vitro) مع تركيزات منخفضة من الكالسيوم ينشط إفراز الباراثرمون ، ويحدث العكس عند تركيزات عالية . كذلك يثبط الإفراز عند حقن أيونات الكالسيوم Ca^{++} فى الدم فى حين ينشط الإفراز عند حقن EDTA وهى مادة رابطة للكالسيوم وتسبب خفض تركيزه فى الدم .

٢. مستوى المغنسيوم (Mg^{++}) فى الدم : تأثيره على الإفراز مماثل للكالسيوم (يثبط إفراز الباراثرمون) لكنه أقل تأثيرا .

٣. ليس من الواضح أن الفوسفات لها دور فى التنظيم .

٤. كذلك توجد مستقبلات أدرينرجية (β-AR) فى الغدة ووجد أن هرمون الإبنفرين ينشط إفراز الباراثرمون ؛ كذلك فإن الجلوكوكورتيكويدات تنشط إفراز الهرمون . وبالعكس فإن الصورة الهرمونية لفيتامين D وكذلك الهستامين تثبط إفراز الباراثرمون .

٥. المعاملة بالثيوفيلين أو cyclic AMP ينبه إفراز الباراثرمون مما يشير إلى إشتراك cyclic AMP فى آلية إفراز الهرمون.

الوظائف البيولوجية للباراثرمون PTH

يؤثر الباراثرمون على عديد من الأنسجة – وفى معظم الحالات يرفع بطريق مباشر أو غير مباشر مستوى الكالسيوم ويخفض مستوى الفوسفات فى البلازما .

١. **تمثيل المعادن فى العظام** : زيادة تركيز الباراثرمون تسبب زيادة تكوين الخلايا المحللة للعظام osteoclasts . ومنع تكوين الخلايا المولدة للعظام osteoblasts أو يحولها من خلايا متشكلة إلى خلايا غير متشكلة والتى تتحول عن طريق إندماج الخلايا إلى خلايا محللة للعظام osteoclasts . وهذا يسهل إزالة المعادن من العظام وتنشيط نقل الكالسيوم من العظام إلى سوائل الجسم . وهناك أدلة قوية على تحول osteoblasts إلى osteoclasts تلقائيا خلال دورة وضع البيض فى الطيور . واستجابة العظام المبدئية السريعة لهرمون الباراثرمون بزيادة كالسيوم الدم لا تعتمد على زيادة عدد الخلايا المحللة للعظام لكن تحدث على مستوى الخلايا العظمية – وتتضمن فقط إزالة المعدن من الخلايا البينية الكولاجينية. وهذه الخلايا العظمية هى الأكثر عددا فى النسيج العظمى وتتأثر بكميات قليلة من الباراثرمون .

٢. **أثر الهرمون على الكلية** – وهذه تشمل :

(أ)إعادة إمتصاص الكالسيوم فى الكلية : من الأدوار الفسيولوجية الرئيسية لهرمون الباراثرمون هو زيادة إعادة إمتصاص الكالسيوم فى الأنابيب البولية للكلية – وإزالة جارات الدرقية يؤدى إلى ظهور الكالسيوم فى البول .

(ب)إخراج الفوسفات بواسطة الكلية : يؤثر الباراثرمون على الأنابيب البولية القريبة (proximal) ويسبب زيادة إخراج الفوسفات فى البول . وزيادة إخراج الفوسفات فى البول ينشط تأين كالسيوم البلازما عن طريق خفض حاصل تركيز $[Ca^{++}] \times [PO_4^-]$.

(جـ) آثار أخرى للهرمون على الكلية : وهذه تشمل – زيادة إعادة إمتصاص المغنسيوم Mg^{++} ؛ منع إعادة إمتصاص البيكربونات HCO_3^- .. ومنع إخراج أيون الهيدروجين (H^+) – وينتج عن ذلك زيادة الحموضة نتيجة التمثيل الغذائى (metabolic acidosis) وهذه تشجع إزالة الكالسيوم من بروتينات البلازما ومن العظام وبذا يزداد الكالسيوم المتأين فى الدم .

٣. **تنظيم تخليق فيتامين D** : من الأدوار الرئيسية للباراثرمون فى تنظيم إتزان الكالسيوم هو تنشيط تخليق الصورة الهرمونية لفيتامين د [$1,25-(OH)_2-D_3$] بواسطة الكلية .

٤. **إمتصاص الكالسيوم فى الأمعاء** : الهرمون ينشط إمتصاص الكالسيوم من الأمعاء – لكن هذا التأثير غير مباشر حيث يعمل عن طريق أثره على تمثيل فيتامين D .

٥. **آثار أخرى للهرمون:** الهرمون يزيد معدل الانقسام لكرات الدم الحمراء والخلايا الليمفاوية (T-cells) .. وفى خلايا الكبد ؛ كذلك يسبب اتساع الأوعية الدموية vasodilation فى الشرايين التاجية فى الكلاب ؛ والهرمون يزيد إفراز البرولاكتين من النخامية الأمامية ؛ ويقلل مستوى الكالسيوم باللبن عند معاملة الحيوانات الحلابة به.

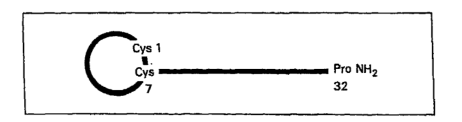
□ □ □

هرمون الكالسيتونين Calcitonin

عند حقن أملاح الكالسيوم فى حيوان تجارب يرتفع مستوى الكالسيوم فى البلازما لكن يعود هذا المستوى بسرعة إلى المستوى الطبيعى . وعند حقن مواد رابطة للكالسيوم (chelators) ينخفض مستوى الكالسيوم فى البلازما – لكن يعود المستوى إلى المستوى الطبيعى بعد إيقاف حقن المواد الرابطة . لكن عند إزالة الغدة الدرقية تفشل مستويات الكالسيوم فى العودة إلى المستوى الطبيعى (سواء بالزيادة أو النقصان) . وهذا الفشل يفسر جزئيا بسبب غياب الباراثرمون **PTH** (الذى يرفع مستوى كالسيوم الدم) وذلك نتيجة إزالة غدد جارات الدرقية عند إزالة الدرقية . كذلك فإن "غدة الدرقية" تنتج هرمون يقوم بخفض مستوى كالسيوم الدم عند إرتفاعه وسمى هذا الهرمون الكالسيتونين **calcitonin (CT)** .

وتتكون الغدة الدرقية أساسا من خلايا حويصلية follicular cells والتى تعمل على بناء وتخزين هرمونات الدرقية . لكن هناك خلايا أخرى تقع خلال الخلايا الحويصلية تسمى الخلايا الجار حويصلية **parafollicular cells** أو الخلايا الرائقة **clear cells (C-cells)** وهذه الخلايا تبنى وتفرز هرمون الكالسيتونين. وفى جنين

الإنسان يبدأ ظهور النشاط الوظيفى فى الخلايا الجار حويصلية عند بداية تكلس العظام مما يشير إلى أهمية دور الكالسيتونين فى نمو العظام فى الجنين . وقد تم عزل وتنقية ومعرفة تركيب هرمون الكالسيتونين فى عام ١٩٦٨ من أورام سرطانية فى الغدة الدرقية حيث أن التركيز منخفض فى الدرقية الطبيعية. ويتكون الهرمون من ٣٢ حمض أمينى ويحتوى على رابطة ثنائى الكبريت بين الحامضين الأمينيين ١، ٧ – وتوجد مجموعة "أميد amide" عند النهاية الكربوكسيلية (شكل ٦-٢) . ويخلق الهرمون أولا فى صورة بادئ هرمون . تركيز الهرمون فى الدم فى الإنسان ٥-١٠٠ بيكوجرام/مل وفى الماشية ١٠٠-٢٥٠ بيكوجرام/مل ، ونصف العمر البيولوجى ($T_{½}$) للهرمون فى الدم ٥ دقائق .



شكل (٦ – ٢) : تركيب جزئ الكالسيتونين موضحا وجود حلقة ثنائية الكبريت .

تنظيم إفراز هرمون الكالسيتونين (CT)

يعتبر تركيز الكالسيوم بالدم والسوائل خارج الخلايا هو المنظم الرئيسى لإفراز الكالسيتونين . وهذا يتضح من :

١. حقن دم عالى فى تركيز الكالسيوم خلال الدرقية ينشط إفراز الكالسيتونين . كذلك تحضين نسيج الدرقية معمليا في محلول مرتفع فى تركيز الكالسيوم ينشط إفــراز الهرمون.

٢. وفى الإنسان تناول الكالسيوم فى الغذاء (وبالتالى زيادتـــه فـــى البلازمـــا) يصاحبه زيادة مماثلة فى تركيز الكالسيتونين فى الدم . وعند وضع كميات قليلة جـــدا من الكالسيوم فى معدة الخنزير بدرجة لا تسبب زيادة محسوسة فى كالسيوم الـــدم .. يزداد مستوى الكالسيتونين فى الدم عدة أضعاف . وقد أفترض وجود عامل فى القنـــاة الهضمية (بالإضافة للكالسيوم) يسبب إفراز الكالسيتونين . وهذا العامل المنشـــط هـــو هرمون الجاسترين **gastrin** وكذلك الكوليسســتوكينين **cholecystokinin (CCK)** وهو مشابه فى التركيب مع الجاسترين . والمنبهات الفسيولوجية التى تزيـــد مســـتوى الجاسترين فى الدم تسبب زيادة موازية فى إفراز الكالسيتونين – وفى بعض المرضـــى بزيادة نشاط المعدة يرتفع مستوى الكالسيتونين فى الدم .

٣. الغدة القبل خيشومية ultimobranchial gland توجد فى الفقريات الغـــير ثديية وتتكون كلية من خلايا مفرزة للكالسيتونين . وخلايا هذه الغـــدد المعزولة مـــن الأسماك إستعملت معمليا لعمل دراسات على إفـــراز الكالســـيتونين. وقـــد وجـــد أن الجلوكاجون والبنتاجاسترين والسكرتين تنشط إفراز الكالسيتونين . وقد وجـــد علاقـــة تآزرية بين السكرتين والهرمونين الآخرين على إفراز الكالسيتونين من هذه الخلايا فى الأسماك .

٤. زيادة إفراز الكالسيتونين إستجابة لحقن الكالسيوم أكبر فى الذكور عنه فـــى الإناث . المستوى الأساسى (basal level) للكالسيتونين والإستجابة للكالسيوم يقل مع التقدم فى العمر فى كلا الجنسين . وأثبتت الدراسات على الحيوانات أن الإستروجينات والأندروجينات تنشط إفراز الكالسيتونين – والنقص التدريجى فـــى وظـــائف الغـــدد الجنسية قد يسبب التغيرات المرتبطة بالعمر والجنس فى إفـــراز الكالســـيتونين فـــى الإنسان .

٥. وهناك ما يؤكد أن cyclic AMP هى الرسول الثانى الذى ينظـــم إفـــراز الكالسيتونين .

الوظائف البيولوجية لهرمون الكالسيتونين (CT)

١.**تمثيل المعادن فى العظام**: من أهم وظائف الكالسيتونين هو منع ارتفاع الكالسيوم فى الدم . فبعد إمتصاص كالسيوم الغذاء وإرتفاع مستواه فى الدم ينشط إفراز الكالسيتونين **وينشط ترسيب الكالسيوم** والمعادن فى الهيكل العظمى. كذلك فإن الكالسيتونين **يمنع فقد الكالسيوم من الهيكل العظمى** عن طريق تثبيط نشاط الخلايا المحللة للعظام التى تحتوى أغشيتها على مستقبلات الكالسيتونين . والكالسيتونين يؤثر على الخلايا المحللة للعظام فى دقائق ويمنع قدرتها على الإلتهام – ويقلل مستوى كالسيوم الدم وإخراج الحمض الأمينى الهيدروكسى برولين hydroxyproline (من الكولاجين) مما يعنى إيقاف الهدم فى المعادن والمادة البينية الكولاجينية . ويمنع الكالسيتونين فقد الكالسيوم من العظام خلال فترات الحاجة الشديدة للكالسيوم (مثل الحمل وإدرار اللبن وأثناء الفترات الطويلة للحرمان من الكالسيوم). وقد وجدت مستويات عالية من الكالسيتونين فى الدم أثناء الحمل وإدرار اللبن وذلك لحماية الأم ضد الزيادة الشديدة فى إزالة المعادن (demineralization) من الهيكل العظمى .

إفراز الكالسيتونين إستجابة لدخول الغذاء إلى القناة الهضمية يسبب تحرك الكالسيوم من السيرم إلى منطقة المعادن فى العظام . وهذا الكالسيوم غير مستقر حيث يعود إلى المنطقة خارج الخلايا عندِ إنخفاض مستوى الكالسيوم فى الدم بعد فترة من تناول الغذاء . عودة الكالسيوم الغير مستقر إلى السائل خارج الخلايا (ومنها الدم) يثبط إفراز الباراثرمون – وهذا التثبيط حماية فعالة ضد إمتصاص العظام (resorption) أثناء الصيام .

٢.**تنظيم تمثيل فيتامين D** : يلعب الكالسيتونين دورا **مباشرا** فى تنظيم تمثيل فيتامين D . كذلك يلعب دور **غير مباشر** عن طريق خفض مستوى كالسيوم الدم مما ينتج عنه زيادة إفراز الباراثرمون – وهرمون الباراثرمون ينشط إنتاج وإفراز الصورة الهرمونية من فيتامين D_3 فى الكلية [$1,25-(OH)_2$-D_3] .

٣.**دور الكالسيتونين كهرمون للشبع (Satiety Hormone)**: حقن الكالسيتونين تحت الجلد يثبط تناول الغذاء فى الفئران والقرود – كذلك فإن حقن الكالسيتونين فى بطينات المخ فى الفأر يثبط تناول الغذاء أى يؤثر على الجهاز العصبى المركزى . لذا فإن الكالسيتونين المفرز فى الجسم يشترك فى تنظيم تناول

الغذاء والشهية تحت ظروف خاصة كما فى مرحلة الطفولة وإدرار اللبـــن أو زيـــادة الحاجة للكالسيوم (الجوع للكالسيوم) .

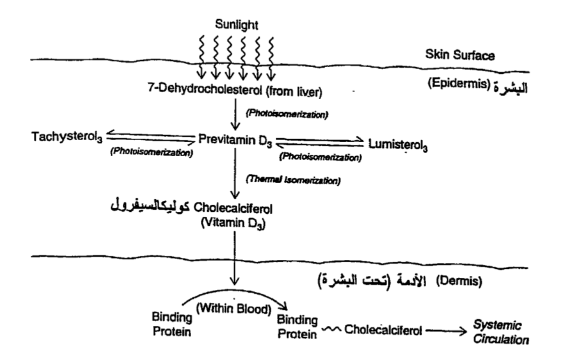
□□□

فيتامين د (Vitamin D)

فيتامين د إسم أعطى لمركبين يذوبـــان فـــى الدهـــون همـــا الكوليكالســـيفرول cholecalciferol (D_3) والإرجوكالسيفرول ergocalciferol (D_2) واللذان يعملان على منع أو علاج مرض الكساح rickets . والكساح مرض ينتج من فشل العظام فى التكلس بطريقة سليمة فى الأطفال – وقد ساد الإعتقاد منذ البداية أن المـــرض ســـببه نقص التعرض لأشعة الشمس أو لنقص بعض العوامل الغذائية . وفيتـــامين D بـــادئ (precursor) لواحد أو أكثر من الهرمونات شبه الإستيرويدية التى تنتـــج بواســـطة أنسجة محددة فى الجسم . ومشتقات فيتامين D تعمل على عدة أنســـجة هـــدف وفـــى غيابها يحدث فشل لعملية ترسيب المعادن بالعظام.

تخليق وتمثيل فيتامين D

اكتشف فى عام ١٩٢٤ أن تعريض بعض الأغذية للإشعاع كان فعالا فى عـــلاج كساح الأطفال (مشابه لما يحدث عند تعريض الحيوان أو الإنســـان نفســـه للإشـــعاع مباشرة) . وكما هو موضح فى (شكل ٦-٣) ينتج فيتامين D_3 (الكولى كالســـيفرول cholecalciferol) فى بشرة جلد الإنسان نتيجة فعل الأشعة الفوق بنفســـجية علـــى جزئ بادئ هو 7-dehydrocholesterol الذى يتحول أولا إلى بـــادئ فيتـــامين D_3 (previtamin D_3) والذى يتحول بعد ذلك فى الجلد تحت تأثير الحـــرارة thermal isomerization إلى فيتامين D_3 . وينتقل هذا المركب من الجلد إلى الدورة الدمويـــة بواسطة بروتين رابط لفيتامين D يسمى الترانس كالسفرين transcalciferin . وقـــد يتحول بادئ فيتامين D_3 أيضا فى الجلد تحت تأثير إستمرار التعرض للإشـــعاع إلـــى مركبات أخرى غير نشطة بيولوجيا (وهى tachysterol , lumisterol) ولا تنتقـــل إلى الدورة الدموية وتبقى فى الجلد كمادة مخزنة للتحويل مرة أخرى إلى بادئ فيتامين D_3 . وفى بعض الحيوانات فإن فيتامين D_2 قد يكون فعالا بيولوجيا مثل فيتامين D_3 .



شكل (٦-٣): أثر الضوء فى تنشيط تكوين الكوليكالسيفرول (فيتامين D_3) فى الجلـد ثم نقله إلى الدورة الدموية بواسطة البروتين الرابط للفيتامين.

فيتـامين D_3 (cholecalciferol) غـير نشـط بيولوجيـا عنـد التركـيزات الفسيولوجية حيث يجب أن يتحول أولا إلـى 25-hydroxycalciferol (**25-OH-D_3**) ويتم ذلك فى الكبد فى الثدييات (**شكل ٦-٤**) .. وفى الدجاج يوجد إنزيـم 25-OH ase الذى يقوم بهذه العملية فى أماكن خارج الكبد مثل الأمعاء والكلية . عقـب ذلك ينتقل مركب 25-OH-D_3 عن طريق الدم إلى الكلية حيث يتحول بواسطة إنزيـم 1α – OH ase (فى الميتوكوندريا) إلى مركب الداى هيدروكسى كولى كالسـيفرول [1α,25 - $(OH)_2$ – D_3] وهى الصورة الفعالة للهرمون – وهو يعتبر هرمون لأنـه

يحمل فى الدم من مكان تخليقه فى الكلية إلى الخلية الهدف فى الأمعاء وغيرهـــا مـــن الأنسجة . والكلية (in vitro) تستطيع تحويل 25-OH- D_3 إلى الهرمون النشط .

7-Dehydrocholesterol

25,26-$(OH)_2$-D_3

25-Hydroxylase
(Liver)
فى الكبد

Vitamin D_3
(Cholecalciferol)

25-OH-D_3

24,25-$(OH)_2$-D_3

1α-Hydroxylase
(Kidney) فى الكلية

الصورة الهرمونية
من فيتامين D

1α, 25-$(OH)_2$-D_3

1α,24,25-$(OH)_3$-D_3

شكل (٦ – ٤) : خطوات التخليق الحيوى لفيتامين D.

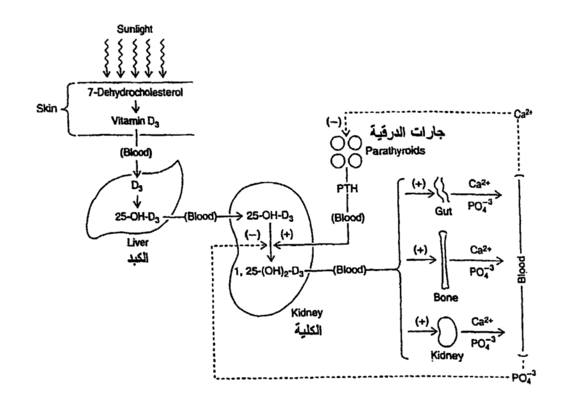
وعند إزالة الكلية فى الفئران يمنع تكوين الهرمون . وتجدر الإشارة إلى أن المشـيمة فى الإنسان تنتج أيضا $[1,25 - (OH)_2\text{-}D_3]$ وهذا قد يكون له أهمية فـى مقابلـة زيادة الحاجة للكالسيوم فى فترة الحمل . ويرتبط فيتامين D_3 ومشتقاته التى تحتـوى على مجموعة (OH) مع البروتين الرابط (ترانس كالسفرين) فى البلازما . ويوجد فى ميتوكوندريا الكلية إنزيم آخر هو**24-OH ase** وينتج عنه تكوين مركـب - $24, 25$ $(OH)_2 - D_3$ وهو غير نشط بيولوجيا فى الثدييات .. رغم أنه قد يلعـب دورا فـى تكوين العظام والبيض فى الطيور.

ومستوى هرمون $1,25 - (OH)_2 - D_3$ فـى الـدم فـى الإنسـان ٢٠–٥٠ بيكوجرام/مل (وحوالى ٢٦ بيكوجرام/مل فى الكلاب و٤٧ بيكوجرام/مل فى الخنازير) – ومتوسط نصف العمر البيولوجى ($T_{½}$) فى الدم فى الإنسان نحو ٣ ساعات .

تنظيم تمثيل فيتامين (D)

إنزيم 1α- hydroxylase (1α-OH ase) فى الكلية هو إنزيم رئيسـى فـى تخليق $1, 25 - (OH)_2 - D_3$ ، لذا فإن نشاط هذا الإنزيم ينظم بدقة بواسطة عوامـل هرمونية وغير هرمونية تتحرر عند نقص مستوى كالسيوم الـدم . وهنـاك علاقـة عكسية بين مستوى كالسيوم الدم ومقدرة الحيوان على إنتـاج $[1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3]$ .. حيث تزداد هذه المقدرة فى حالة نقص كالسيوم الدم وتثبط فى حالة زيـادة كالسـيوم الدم. وعند تثبيط تخليق $1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$ ينشط تخليق $24, 25 - (OH)_2 - D_3$.

والظروف التى تنبه إفراز هرمون الباراثرمون (**PTH**) تشجع تخليق هرمـون $1, 25 - (OH)_2 - D_3$. فإنخفاض كالسيوم الدم ينشط إفـراز PTH مـن جـارات الدرقية الذى يعمل بطريقة مباشرة أو غير مباشرة على زيادة نشاط إنزيـم 1α-OH ase فى الكلية . عقب ذلك تقوم $1, 25 - (OH)_2 - D_3$ الناتجة : بتنشيط إمتصـاص الكالسيوم من الأمعاء ، وزيادة تحرر الكالسيوم من العظام ، وتنشيط إعادة إمتصـاص الكالسيوم من الكلية (**شكل ٦–٥**) . وعند زيادة مستوى الكالسيوم فى الدم تحدث تغذية رجعية لتثبيط تخليق الباراثرمون . وفى غياب أى تنشيط آخر لإنزيـم 1α-OH ase يزداد نشاط إنزيم 24-OH ase ، ولذا فأى كمية موجودة من $25\text{-}OH\text{-}D_3$ تتحـول إلى المركب الغير فعال $24,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$.



شكل (٦ – ٥) : آليات تنظيم التخليق الحيوى لفيتامين D.

كذلك فإن الباراثرمون ينشط إخراج الفوسفات بواسطة الكليـــة – والمســتويات المنخفضة من الفوسفات فى الدم تزيد نشاط إنزيم 1α-OH ase فى الكليــة وبالتــالى إنتاج $1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$ ، فى حين أن المستويات العالية من الفوسفات تثبـــط إنتـــاج الهرمون. وتحتوى خلايا الغدد الجاردرقية على مستقبلات لـــــ $1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$، وهناك ما يشير إلى أن هرمون $1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$ يغذى رجعيا على الجـــار درقيـــة لتثبيط تخليق الباراثرمون .

الوظائف البيولوجية لفيتامين (D)

يقوم هرمون $1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$ الذى يطلق عليه مجازا فيتامين D بتـــأثيرات فسيولوجية هامة على الأمعاء والعظام والكلية وغيرها من الأعضاء كالآتى:

١. التأثير على الأمعاء : يعمل الهرمون على تشجيع إمتصاص الكالسيوم والفوسفات فى الأمعاء وذلك من خلال تسهيل الإنتشار إلى داخل الخلية (من الناحية المخاطية إلى الناحية المصلية) بواسطة البروتين الرابط للكالسيوم الموجود بالسيتوبلازم.

٢. التأثير على العظام : يظهر مرض كساح العظام عند غياب أشعة الشمس أو عند عدم توفر مصدر غذائى للمواد الأولية لفيتامين D. ورغم أن فيتامين D ضرورى للنمو الطبيعى وسلامة العظام، فإنه يسبب أيضا إزالة المعادن من العظام بهدف الحصول على الكالسيوم (وربما الفوسفات) لتوفير المستويات المناسبة من هذه الأيونات فى البلازما لبناء عظام جديدة.

٣. التأثير على الكلية : يقوم هرمون $1,25\text{-}(OH)_2\text{–}D_3$ بتنشيط إعادة إمتصاص الكالسيوم فى الأنابيب البولية بالكلية. كذلك للهرمون دور مباشر مشجع لإحتجاز الفوسفات عن طريق الأنابيب البولية القريبة فى الكلية. ولقد أكد ذلك وجود مستقبلات خاصة لـ $1,25\text{-}(OH)_2\text{–}D_3$ فى سيتوبلازم خلايا الكلية فى الفأر – كما ثبت وجود البروتين الرابط للكالسيوم فى الكلية والذى يسهل إعادة إمتصاص الكالسيوم بواسطة الأنابيب البولية.

٤. التأثير أثناء الحمل : تفرز الغدة النخامية عامل (ربما البرولاكتين) يقلل مستوى البروتين الرابط لهرمون $1,25\text{-}(OH)_2\text{–}D_3$. وقد لوحظ أنه خلال فترات زيادة البرولاكتين (أثناء الحمل وإدرار اللبن) يحدث نقص فى تركيز هذا البروتين الرابط. ومن جهة أخرى فإن الأندروجينات تزيد تركيز هذه البروتينات بالبلازما. ومن الجدير بالذكر أن البرولاكتين الذى ينظم تركيز البروتين الرابط للهرمون ينظم هو الآخر بواسطة $1,25\text{-}(OH)_2\text{–}D_3$.

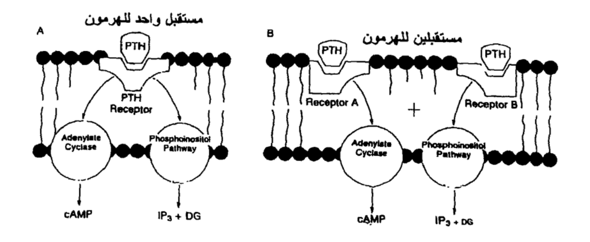
٥. وضع البيض فى الطيور : عملية تكوين ووضع البيض فى الطيور (فى السمان quail) من العمليات التى يقوم الهرمون بدور هام فيها – حيث يزداد تركيز هرمون $1,25\text{-}(OH)_2\text{–}D_3$ خلال اليوم السابق للتبويض ويقل بعد ٦ ساعات من وضع البيض .

وهناك عدد كبير من أنسجة الجسم تحتوى على مستقبلات لهرمون $1,25\text{-}(OH)_2\text{–}D_3$ ومنها : الجلد – الغدة الثديية – المشيمة – المخ – وبعض الغدد الصماء (الجاردرقية والنخامية والبنكرياس) .. وهذا يشير لوجود دور للهرمون فى نشاط هذه

الأنسجة . كما أن الهرمون يلعب دورا فى عمليات تطور الأنسجة مثل خلايـــا الـــدم وخلايا الجلد وتنظيم تكوين الخلايا المناعية بالجسم .

آليات عمل الهرمونات المنظمة لإتزان الكالسيوم

١. الباراثرمون Parathormone (PTH) : يعمل الباراثرمون علـــى حفظ تركيز أيونات الكالسيوم بالدم عند مستوى ثابت تقريبا وذلك بتأثيره على العظـــام والكلية . ويقوم الهرمون بالإرتباط مع مستقبلاته على غشاء الخلية ويتبع ذلك (**شـــكل ٦-٦**) تنشيط إنزيم الأدينيل سيكلاز **adenylate cyclase** وزيادة إنتـــاج cyclic AMP فى السيتوبلازم . كذلك فإن إرتباط الباراثرمون مع المستقبل يؤدى إلى تنشـيط إنزيم **phospholipase C (PLC)** الذى يتبعه تحلل phosphatidyl inositol إلى inositol triphosphate (IP_3) و diacylglycerol (**DG**) . ويـــؤدى IP_3 إلـــى تحرر الكالسيوم المخزن داخل الشبكة الإندوبلازمية وبالتـــالى إلـــى زيـــادة تركـــيز الكالسيوم فى السيتوبلازم ، فى حين أن DG ينشـــط إنزيـــم protein kinase C (**PKC**) . ويلعب PKC (مع IP_3) دورا هاما فى عودة تركـــيز الكالســـيوم داخـــل الخلايا إلى المستوى الطبيعى . ويشير (**شكل ٦-٦**) إلى إحتمالين : وجود مســـتقبلين لهرمون الباراثرمون ؛ أو وجود مستقبل واحد للهرمون ثم الإرتبـــاط (عـــن طريـــق نوعين من G- proteins) مع عوامل مستجيبة مختلفة .



شكل (٦ – ٦) : نموذج لنوعين من المستقبلات لعمل PTH على خلاياه الهدف.

كذلك فإن الباراثرمون يشجع تخليق هرمون $[1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3]$ فى الكليـة – وهذا له دور مجيز (permissive action) لأثر الباراثرمون على تحرك الكالسيوم من العظام .

٢. الكالسيتونين Calcitonin (CT) : كل جزئ الهرمون (٣٢ حمض أمينى) لازم للنشاط البيولوجي . ويفقد الهرمون نشاطه البيولوجى عند كسر رابطة ثنائى الكبريت بين الحامضين الأمينين ١، ٧ – أو عند أكسدة الحمض الأمينى الميثونين methionine (الحمض الأمينى رقم ٨ فى هرمون الإنسان) . وتوجد مستقبلات لهرمون الكالسيتونين فى عدة أنسجة مثل العضلات الهيكلية والكلية والعظام وغيرها – وفيها ينشط الهرمون إنزيم الأدينيل سيكلاز وتكوين cyclic AMP التى تتوسط عمل الهرمون فى خفض كالسيوم الدم وتشجيع ترسيبه فى العظام .

٣. فيتامين D : آلية عمل فيتامين D مشابهة للهرمونات الإستيرويدية حيث يرتبط مع مستقبلاته الموجودة فى سيتوبلازم الخلية الهدف (خاصة الخلايا الطلائية للأمعاء) ثم ينتقل إلى النواة حيث يرتبط مع أماكن خاصة على كروماتين النواة . ثم تنشط جينات خاصة لتكوين m-RNA (s) خاصة تعمل كشفرة لتكوين بروتينات معينة . وتخلق عديد من البروتينات فى **الأمعاء** استجابة للهرمون أحدها هو **السبروتين الرابط للكالسيوم Ca-binding protein (CaBP)** .. وهذا البروتين (بجانب إنزيم ATP ase) ينشط إنتقال أيونات الكالسيوم وامتصاصها فى خلايا الأمعاء . ويؤكد ذلك أن هناك فترة تبلغ نحو ساعتين بعد المعاملة بالهرمون وقبل ظهور أثره (lag period) مما يشير إلى تخليق بروتينات جديدة تقوم بعمل الهرمون.

وتوجد مستقبلات الهرمون فى **خلايا العظام** حيث ينشط بدرجة كبيرة (١٠٠ ضعف) تكوين البروتين الرابط للكالسيوم CaBP، وكذلك ينشط إنزيم الفوسفاتيز القاعدى **alkaline phosphatase** الذى يلعب دورا هاما فى تكلس العظام – أى أن فيتامين D ينشط ترسيب المعادن فى العظام . كذلك ينشط الهرمون تخليق البروتين الرابط للكالسيوم فى **الأنابيب البولية البعيدة للكلية** .

هرمونات أخرى لها علاقة بتمثيل الكالسيوم وتكوين العظام

الباراثرمون وفيتامين D وبدرجة أقل الكالسيتونين هى الهرمونات الرئيسية المنظمة لتمثيل الكالسيوم. لكن هناك هرمونات أخرى لها تأثيرات هامة على تمثيل

المعادن وتكوين العظام . ومـــن هـــذه الـــهرمونات : هرمونـــات الغـــدد الجنســية (الإســـتيروجينات والأندروجينـــات) والجلوكوكورتيكويـــدات وهرمونـــات الدرقيــــة وهرمونات النمو .

١. **الإستيروجينات والأندروجينات** : تساهم هرمونات الغدد الجنسية في نمو وبناء العظام خاصة عند البلوغ . ففي الإناث البالغة يقوم **الإستروجين** بحماية الـــهيكل العظمي عن طريق تثبيط فعل الباراثرومون على تحلل العظام .. وفي نفـــس الوقـــت يسهل عمله على الكلية ربما عن طريق زيادة مســـتقبلات البـــاراثرمون . لـــذا فـــإن السيدات عقب توقف الطمـــث menopause يتعرضـــن لمـــرض هشاشـــة العظـــام osteoporosis وسهولة كسرها مما يدعو إلـــى الحاجـــة للعـــلاج بالإســـتروجين . والمعاملة بالإستروجين تؤدي إلى زيادة cyclic AMP بالبول وإخراج الفوسفات فـــي البول وزيادة إنتاج $[1,25\text{-}(OH)_2\text{–}D_3]$ – وزيادة هرمون فيتـــامين D تـــؤدي إلـــى زيادة إمتصاص الكالسيوم من الأمعاء والحصول على إتـــزان موجـــب للكالســـيوم . والتستستيرون كذلك يحمي الرجال من هشاشة العظام كما يتضح من زيـــادة ظـــهور ضعف العظام في الرجال عند التقدم في العمر .

٢. **الجلوكوكورتيكويدات Glucocoticoids** : المستوى الفسيولوجي مـــن هذه الهرمونات ضروري لنمو العظام – في حين أن زيادة إفراز هذه الهرمونات (كما في حالة مرض كوشنج) يؤدي إلى تثبيط نشاط الخلايا المولدة للعظام في بناء العظام ، وإلى زيادة فقد الكالسيوم في البول وضعف إمتصاصه مـــن الأمعـــاء . كمـــا تـــؤدي الجلوكوكورتيكويدات إلى زيادة نشاط الغدد الجار درقية وزيادة إفراز البـــاراثرمون ، وبالتالي يزداد فقد الكالسيوم من العظام . هذا بالإضافة إلى تأثير الجلوكوكورتيكويدات المثبط لنشاط الغدد الجنسية . وكلا التأثيرين يفسر فعل الجلوكوكورتيكويدات المـــؤدي إلى هشاشة العظام .

٣. **هرمونات الغدة الدرقية (T_3, T_4)** : هرمونات الدرقيـــة هامـــة لنمـــو العظام خاصة في مرحلة ما قبل البلوغ – فنقص نشاط الغدة الدرقية يؤدي إلى تـــأخر نمو العظام وعدم تكلسها . أما فـــي حالـــة الزيـــادة الكبـــيرة فـــي نشـــاط الدرقيـــة hyperthyroidism فيشجع T_3, T_4 إمتصاص كالسيوم العظام الذي يدخل إلى الدورة الدموية ويؤدي إلى نقص إفراز الباراثرمون وبالتالي إلى زيادة إخراج الكالسيوم فـــي البول . ونقص مستوى البارثرمون في الدم يؤدي إلى نقص تخليـــق $1,25\text{-}(OH)_2\text{–}$

D_3 وبالتالى إلى نقص إمتصاص الكالسيوم من الأمعاء . وزيادة نشاط الدرقيـــة قــد يؤدى إلى هشاشة العظام .

٤ . **هرمون النمو** : يؤثر هرمون النمو على الكبـــد منتجـا الســوماتوميدين somatomedin C الذى يشجع نمو العظام خاصة فى الأطفال والحيوانات الصغــيرة . وفى الإنسان توجد حالة معروفة بإسم Laron dwarfs حيث يكون مستوى هرمون النمو فى الدم مرتفع ويكون سبب القزامة هو إنخفاض مستوى السوماتوميدن فى الدم . وزيادة إفراز هرمون النمو فى الحيوانات البالغة يسبب عدم تناسق فى عظام الجســم (acromegaly) – الذى يتميز بسرعة تكوين العظام وسرعة إمتصاصها (مع تغلــب سرعة تكوين العظام على الإمتصاص) . وفى حالة نقص إفراز هرمون النمــو فــى الحيوانات الصغيرة فإن إعطاء هرمون النمو يؤدى إلى تشجيع النمو العــام بواســطة السوماتوميدين ويشجع كذلك إمتصاص الكالسيوم من الأمعاء عن طريق آلية مســتقلة عن أثر فيتامين D – كما يشجع بدرجة كبيرة إعادة إمتصاص الفوسفات من الكلية .

الإضطرابات فى إتزان الكالسيوم
Disorders of Calcium Homeostasis

نقص أو زيادة إنتاج الباراثرمون يؤدى إلى نقص أو زيادة مستوى كالسيوم الــدم على التوالى . ونظرا لأهمية الباراثرمون فى تشــجيع تخليــق الصــورة الهرمونيــة لفيتامين د [1,25-$(OH)_2$–D_3] ، فإن ظهور أى اختلال فى كالســيوم الــدم يرتبــط مباشرة مع نقص أو زيادة مستويات هذا الهرمون الإســتيرويدى . وتلعــب أيونــات الكالسيوم دورا هاما فى تنبيه وإثارة الأعصاب والعضلات – ولذا فــإن التغــير فــى تركيزات الكالسيوم خارج الخلايا يؤثر على انتقال الإشارات العصبيــة وإنقباضــات عضلات القلب والعضلات الهيكلية مما يؤدى إلى مشاكل مرضية خطيرة .

(أ)زيادة نشاط الغدة الجار درقيـــة Hyperparathyroidism : أى زيادة إفراز الباراثرمون . وتوجد حالتين : زيــادة نشــاط الجــار درقيــة **الأولــى (primary)** والذى يحدث بسبب زيادة عدد ونشاط خلايا الغدة المفرزة للــهرمون – وينتج عن ذلك "زيادة" كبيرة فى مستوى كالســيوم الــدم "وزيــادة" مســتوى -1,25 $(OH)_2$–D_3 فى الدم ؛ زيادة نشاط الجاردرقية **الثانوى (secondary)** وهذا يحــدث نتيجة خلل فى فعل الباراثرمون على الأنسجة وقد يكون نتيجة فشل كلوى مزمــن –

وهذا يؤدى إلى نقص تخليق $1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$ (وبالتالى نقص إمتصاص الكالسيوم من الأمعاء) وكذلك إلى نقص كالسيوم وزيادة فوسفات الدم ، وينتج عن نقص كالسيوم الدم زيادة إفراز الباراثرمون .

(ب)نقص نشاط الغدة الجاردرقيــة Hypoparathyroidism : أول أعراض نقص نشاط الغدة الجاردرقية هو إنخفاض مستوى الكالسيوم فى الدم – وهذا يرجع جزئيا إلى نقص مستوى هرمون فيتامين د $[1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3]$ فى الدم . وزيادة الفوسفات فى الدم الناتجة عن نقص إفراز الباراثرمون تؤدى أيضا إلى تثبيط إنتاج $1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$. ويمكن إعادة مستوى كالسيوم الدم إلى المستوى الطبيعى بالمعاملة بهرمون $1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$ أو أحد مشتقاته . ومن أهم أعراض نقص نشاط الغدة الجار درقية هو ظهور تشنجات وتقلصات فى عضلات الوجه والرسغ. وهناك حالة تسمى نقص نشاط الجار درقية الكاذب pseudohypoparathyroidism وفى هذا المرض ينخفض مستوى كالسيوم الدم لكن "يزداد مستوى الباراثرمون فى الدم" عن المستوى الطبيعى – وسببه إختلال فى نقل الإشارة من المستقبل إلى إنزيم الأدينيل سيكلاز والفشل فى تكوين cyclic AMP .. وهذا قد يؤدى إلى زيادة الفوسفات فى الدم وتثبيط تكوين $1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$.

(هـ) زيادة كالسيوم الدم نتيجة أورام خبيثة : الورم يفرز عامل فى الدم يغير تمثيل الكالسيوم . وهذا العامل ببتيد قريب الشبه من الباراثرمون – ويسبب زيادة مستوى كالسيوم الدم ويؤثر على العظام وعلى الكلية ويزيد تكوين $1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$. ويسمى هذا الببتيد **parathyroid hormonelike peptide (PTH-LP)** . وقد يوجد أحيانا فى الغدة الثديية المفرزة للبن – ويسبب تحريك الكالسيوم إلى اللبن وزيادة إدراره .

وأهم الأعراض الناجمة عن إضطراب تمثيل الكالسيوم ومعادن العظام هى :

١.لين العظام Osteomalacia : وهو مرض ينتج عن فشل ترسيب المعادن (الكالسيوم) فى العظام وينتج عن ذلك بطء النمو وتشوه الهيكل العظمى (فى حالة الأطفال يسمى الكساح **rickets**). ويوجد نوعين من لين العظام: نوع يستجيب لفيتامين D وينتج عن نقص فيتامين D فى الغذاء وعدم التعرض الكافى لأشعة الشمس أو عن إختلال فى إمتصاص الكالسيوم من الأمعاء ؛ ونوع لا يستجيب

لفيتامين D (ويرجع لأسباب وراثية) وينتج عن عدم إستجابة الأنسجة الهدف (الأمعاء) ونقص حساسيتها للفيتامين .

٢.مرض باجت Paget's Disease : هذا المرض غالبـــا مـــا يصيـــب شعوب أوروبا الغربية الواقعة على حوض البحر الأبيض المتوسط . ويتميز بوجـــود أعداد كبيرة من الخلايا المحللة للعظام osteoclasts مما يؤدى إلى ضعف العظـــام . وقد يكون سبب المرض هو هجوم فيروس على هذه الخلايا . وعلاج المرض يتضمن إستخدام هرمون الكالسيتونين .

٣.هشاشة العظام Osteoporosis : مرض يحدث فـــى الســـيدات بعـــد توقف الطمث ونقص هرمونات المبيض – ويسبب نقص سمك العظـــام وقـــد يحـــدث كسور فى عظام الفقرات والساعد والفخذ ويمكن علاجه بإعطاء الإســـتروجين لفـــترة طويلة. ويحدث هذا المرض بدرجة أقل فى الذكور فى نفس العمر .

وفى الأفراد المسنين المصابين بالمرض يلاحظ إنخفاض مستوى الباراثرمون وهرمون فيتامين د $[1,25\text{-}(OH)_2\text{–}D_3]$ فى الدم فى حين أن الكالسيتونين قد لا يتأثر. ويمكن علاج الحالة باستعمال الكالسيتونين فقط أو مـــع $1,25\text{-}(OH)_2\text{–}D_3$ (وكذلـــك الإستروجين). كما يمكن إستعمال احدى مشتقات فيتامين D التى تتحول إلى الصـــورة الفعالة للهرمون مما يعمل على إستمرار إمتصاص الكالسيوم من الأمعـــاء . وزيـــادة إضافة الكالسيوم فى الغذاء قد تكون عديمة الفائدة بل وربما قد تسبب أضرارا متمثلـــة فى تكوين حصوات فى كلية بعض الأفراد .

الباب السابع

الغدة الدرقية
The Thyroid Gland

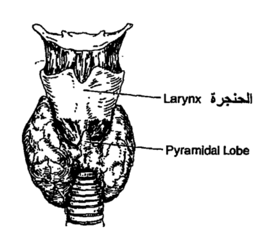
تتميز الغدة الدرقية بأنها العضو الوحيد فى جسم الحيوان القادر على تجميع اليود بكمية كبيرة لاستعماله فى تخليق هرموناتها. والكمية الكلية لليود فى السائل خارج الخلايا (ECF) حوالى ٢٥٠ ميكروجرام – فى حين تحتوى الدرقية على حوالى ٨,٠٠٠ ميكروجرام من اليود الذى يوجد كله تقريبا فى صورة عضوية مرتبطة مع أحماض أمينية معينة. والهرمونات المفرزة من الدرقية تقوم بعدة وظائف أهمها تنظيم عملية النمو والتطور وتوليد الحرارة وتمثيل البروتينات والكربوهيدرات والدهون .. ووظائف أخرى هامة.

تركيب الغدة الدرقية

توجد الغدة الدرقية فى جميع الفقريات. وتتكون الغدة فى الإنسان والفقريات العليا من فصين على جانبى القصبة الهوائية بجوار الحنجرة – ويتصل الفصان ببعضهما بواسطة برزخ isthmus رفيع (شكل ٧-١) . ويبلغ وزن الغدة فى الإنسان البالغ من ١٥ – ٢٠ جم (فى الفئران ٢٥ ملليجرام وفى الكلاب ١ جم وفى الأغنام والماعز ٢-٤ جم وفى الأبقار ٣٠ جم). ووزن الغدة أكبر نسبيا فى النساء عنه فى الرجال ، ويزداد الوزن عند البلوغ وفى فترة الحمل وإدرار اللبن وفى الفترة الأخيرة من دورة الحيض menstrual cycle . وتزود الغدة الدرقية بالدم الشريانى عن طريق الشريان الدرقى العلوى الذى يتفرع من الشريان السباتى العام common carotid – ومعدل ورود الدم للدرقية ٤-٦ مل/ دقيقة / جم من الغدة وهو حوالى ضعف معدل ورود الدم للكلية. وتزود الغدة بأعصاب سمبثاوية وباراسمبثاوية تقوم بتنظيم ورود الدم للغدة .

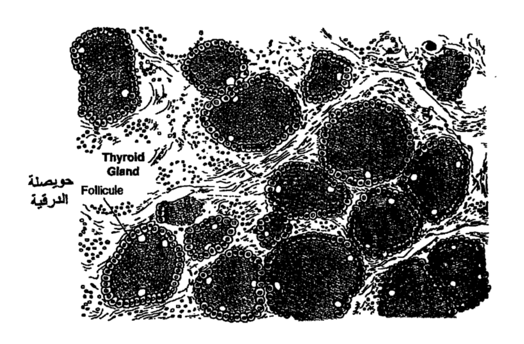
المكونات الفعالة لغدة الدرقية هى حويصلات الدرقية thyroid follicles (شكل ٧-٢) وهى مختلفة الحجم (١٥٠-٣٠٠ ميكرون) بداخلها تجويف ممتلئ بغروى colloid . ويحيط بتجويف الحويصلة طبقة واحدة من الخلايا الطلائية المكعبة . وقد تتجمع الحويصلات مع بعضها مكونة فصيصات يفصلها نسيج ضام غنى بالأوعية

الدموية . وتوجد فى المسافة بيـــن الحويصـــلات خلايـــا تســـمى جـــار حويصليـــة Parafollicular cells أو الخلايا الرائقة (C-cells) clear cells تفـــرز هرمـــون الكالسيتونين calcitonin . سمك خلايا الحويصلات يدل على نشاط الغدة ، فكلما زاد نشاط الغدة الدرقية زاد سمك الخلايا الطلائية المحيطة بالحويصلة وقل حجم الغروى . وتتميز خلايا الحويصلات بإحتوائها على شبكة إندوبلازمية خشنة (RER) وأجـــهزة جولجى جيدة التكوين وعادة ما تتركز بين النواة وسطح الخلية المجـــاور للتجويـــف الحويصلى (**شكل ٧-٣**) . ويحتوى غشاء الخليـــة الحويصليـــة المواجـــه لتجويـــف الحويصلة على نتوءات صغيرة (تسمى حلمات دقيقةmicrovilli).



شكل (٧ – ١) : الغدة الدرقية فى الإنسان.

خلايا الحويصلات تخلق بروتين يســـمى **الثـــيروجلوبيولين thyroglobulin (TG)** ويفرز فى الغروى عن طريق الطرد الخلوى exocytosis . والثـيرجلوبيولين مادة أولية (substrate) هامة لتخليق هرمونات الدرقية .



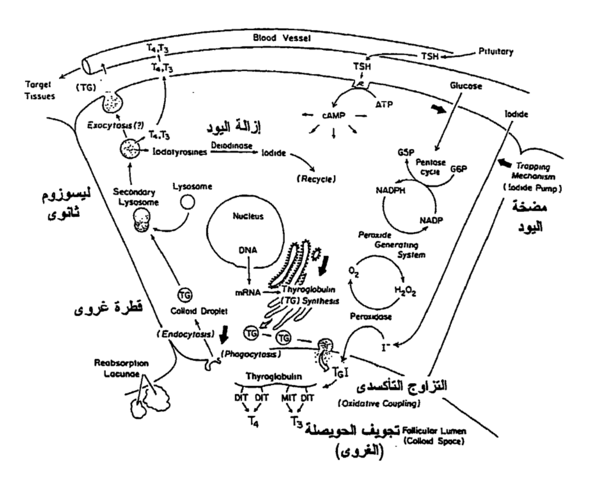
شكل (٧ – ٢) : رسم توضيحى للتركيب الهستولوجى للغدة الدرقية فى الإنسان.

تخليق هرمونات الدرقية

عملية تخليق هرمونات الدرقية تتضمن عدة خطوات كالآتى (**شكل ٧–٣**) :

١. **تجميع اليود بالغدة** : تتميز هرمونات الدرقية بارتباطها باليود بواسطة روابط تساهمية covalent bonds . وكمية اليود المتوفرة للفقريات البرية محدودة لذا توجد آليات مناسبة للخلايا للإستعمال والمحافظة على هذا العنصر المحدود . فخلايا حويصلات الدرقية تستطيع إقتناص اليود عند قاعدة الخلية ونقله ضد تدرج كهربائى خلال الخلية .

الإحتياجات اليومية للإنسان من اليود ١٥٠ ميكروجرام . ويختزل اليـــود قبــل إمتصاصه فى الأمعاء الدقيقة إلى أيوديد (I^-) iodide ويمر إلى السائل خارج الخلايا (ECF) . والغدة الدرقية لها مقدرة كبيرة على إقتناص اليود حيث تأخذ الغدة اليـــود من الدم رغم إرتفاع تركيزه فى الغدة عن الدم (تركيز اليود فى الغدة الدرقية / تركيز اليود فى سيرم الدم = ١/٣٠ أو أكثر) – ويحدث هذا عن طريق نقل نشـــط active transport. وتحت الظرف الطبيعية يوجد ٩٩% من اليود داخل الغدة مرتبطا بجزئ الثيروجلوبيولين .



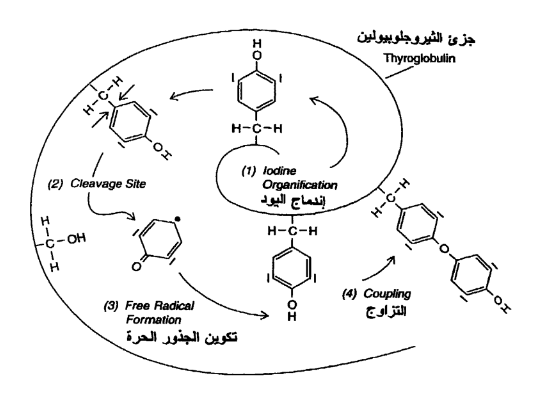
شكل(٧ – ٣):ملخص لخطوات التخليق الحيوى وإفراز هرمونات الغدة الدرقية.

٢. إندماج اليود بالتيروسين Iodination of Tyrosine : بعد ذلك يتأكسد الـ (I^-) iodide إلى (I^+) iodine بواسطة إنزيم بيروكسيديز peroxidase وذلك عند سطح خلية حويصلة الدرقية القريب من التجويف . ويتبع ذلك إندماج اليود في جزيئات الحمض الأميني التيروسين الموجودة في بروتين الثيروجلوبيولين . ويتم إرتباط الصورة النشطة من اليود (I^+) على حلقة التيروسن الفينولية عند مكان (٣) ليعطي التيروسين أحادي اليود (3-MIT) 3-monoiodotyrosine ، ثم عند مكان (٥) ليعطي التيروسين ثنائي اليود (3,5-DIT) 3,5-diiodotyrosine . والثيروجلوبيولين عبارة عن جليكوبروتين يحتوى على ١٠ % كربوهيدرات - ويتكون من وحدتين (2-subunits) متطابقتين ووزنه الجزيئي ٦٧٠,٠٠٠ ويحتوى كل جزئ على ١٤٠ حمض أميني تيروسين .

٣. إزدواج جزيئات التيروسين المرتبطة باليود Coupling of the Iodotyrosines : يحدث إزدواج (إتحاد) تأكسدى oxidative coupling بين جزيئات MIT و DIT وهي داخل جزئ الثيروجلوبيولين (شكل ٧-٣) . وهذا الإزدواج التأكسدى ينشطه نفس الإنزيم (إنزيم البيروكسيداز peroxidase) المسئول عن تحويل iodide إلى iodine .. ويتضمن فصل الحلقة الفينولية من التيروسين وإندماجها عن طريق ether linkage (-o-) مع جزئ تيروسين آخر (شكل ٧-٤) .. وينتج عن هذا الإزدواج تكوين الأيودوثيرونين iodothyronines . عند إتحاد جزئ DIT مع جزئ DIT ينتج ثيرونين رباعي اليود -3,5,3`,5` tetraiodothyronine (T_4) وهو جزئ الثيروكسين thyroxine .. في حين أن إتحاد جزئ MIT مع جزئ DIT ينتج الثيرونين ثلاثي اليود - `3,5,3 triiodothyronine (T_3). وفي حالة وجود اليود بوفرة تقوم الدرقية بتخليق كمية من الثيروكسين (T_4) تساوى ١٠ أضعاف كمية الثيرونين ثلاثي اليود (T_3) . ويخزن هرموني T_4 و T_3 بالغدة مرتبطة بجزئ الثيروجلوبين - كذلك يبقى على جزئ الثيروجلوبيولين كميات من MIT و DIT بدون إتحاد . وتخزن الدرقية كمية من هرمونات الدرقية تكفي عدة أسابيع في صورة مرتبطة مع الثيروجلوبيولين في الغروى الموجود في تجويف الحويصلات.

٤. تحلل الثيروجلوبيولين Proteolysis of TG: عند الحاجة لهرمونات الدرقية يتم ابتلاع الغروى بمساعدة أقدام كاذبة pseudopods في خلايا الحويصلات

– وينتقل داخل الخلايا كقطرات غروية colloid droplets . وتلتحم الحويصلات vesicles المحتوية على الغروى (TG) مع الليسوزومات وتسمى عند ذلك ليسوزومات ثانوية . ويهدم معظم الثيروجلوبيولين الموجود داخل هذه الحويصلات بواسطة إنزيمات الليسوزوم المحللة للبروتين . ويتبع ذلك تحرر هرمونات الدرقية التى تنتشر إلى السيتوبلازم وتدخل إلى المسافات خارج الخلايا بواسطة الإنتشار ومنها إلى الأوعية الدموية الغزيرة المحيطة بالغدة . ومن المحتمل كذلك حدوث طرد خلوى exocytosis لنواتج الحويصلات حيث أن بعض الثيروجلوبيولين كذلك يفرز فى الدم . ويتم نزع اليود من التيروسين أحادى وثنائى اليود (التى تحررت فى السيتوبلازم نتيجة هدم الثيروجلوبيولين) بواسطة إنزيم **deiodinase** – ويعاد استخدام اليود الناتج بواسطة خلايا الحويصلات مرة أخرى recycled (**شكل ٧–٣**).



شكل (٧ – ٤): خطوات إزدواج جزيئات التيروسين المرتبطة باليود لتكوين هرمونات الدرقية على جزئ الثيروجلوبيولين .

تنشيط تخليق هرمونات الدرقية بواسطة TSH (شـــكل ٧-٣) : ينظـم تخليق هرمونات الدرقية بواسطة الهرمون المنبه للدرقية أو الثيروتروبين (TSH) من النخامية . والتنشيط المستمر لغدة الدرقية بواسطة الثيروتروبين ينتج عنه زيادة كبـيرة فى كمية ونشاط آلة التخليق فى خلايا الحويصلات أى الشبكة الإندوبلازمية الخشـــنة وجهاز جولجى – وتصبح الخلايا عمودية الشكل columnar وينقص بدرجة كبــيرة محتوى تجويف الحويصلات من الغروى (يحدث العكس عند غيـــاب الثـيروتروبين وتصبح خلايا الحويصلات أكثر تفلطحا ويصبح التجويف كبير ومتلـــئ بـالغروى) . وعند الإستجابة لهرمون الثيروتروبين ينشط فورا تخليق هرمونات الدرقية :

١. يرتبط الثيروتروبين مع المستقبلات على أغشية خلايا الحويصلات وينتـــج عن ذلك تنشيط إنزيم الأدينيل سيكلاز **(AC)** وزيادة تكويـــن cyclic AMP التـــى تحدث فسفرة فى الإنزيمات. ويدل على ذلك أن الثيوفيلين ومشـابهات cyclic AMP تؤثر على نسيج الدرقية وتظهر نفس أثر الثيروتروبين.

٢. الثيروتروبين كذلك ينشط **إندماج اليود المشع** **(^{125}I)** مع الثـــيروجلوبيولين (in vitro) – مما يشير إلى تنشيط **مضخة اليود iodide pump** وتنشـــيط إنزيـم البيروكسيداز **peroxidase** بواسطة الهرمون.

٣. كذلك ينشط TSH إستهلاك الأكسجين بواسطة أنسجة الدرقيـــة(in vitro) حيث يؤخذ الجلوكوز ويمثل عن طريق دورة pentose monophosphate shunt **(PMPS)**. وفى هذه الدورة تخلـــق NADPH مـــن NADP – وهـذه الصـــورة المختزلة لازمة لإختزال جزئ الأكسجين إلـــى **hydrogen peroxide (H_2O_2)** ، ويستعمل H_2O_2 بعد ذلك فى أكسدة iodide (I^-) إلى الصورة النشطة من اليـــود (I^+) . ويحفز هذا التفاعل إنزيم البيروكسيداز الموجود داخل الحويصلات الآتية من جــهاز جولجى والمحتوية على ثيروجلوبيولين مخلق حديثا . أكســدة اليـــود واندماجــه مـــع الثيروجلوبيولين تحدث عند إفراز الثيروجلوبيولين فى تجويف حويصلات الدرقية .

٤. كذلك ينشط TSH تخليق الثيروجلوبيولين على الشبكة الإندوبلازمية الخشنة (RER) . وينشط **إندماج اليود** فى حوالى ١/٦ كمية التيروسين الموجودة فى جـــزئ الثيروجلوبيولين – وهذا الإندماج يحدث فى ثوانى أو دقائق بواسطة إنزيـــم أيودينـــيز **iodinase** لتكوين MIT و DIT .

٥.كذلك ينشط TSH إتحـــاد MIT و DIT لتكويـــن هرمونـــات T_3 و T_4 . وعادة يتكون فقط ٣-٤ جزيئات من الثيروكسين فى كل جزئ من الثـــيروجلوبيولين – وتحت الظروف الطبيعية فإن نسبة T_4 / T_3 فى الثيروجلوبيولين هى ١/١٠.

٦.وينشط TSH إبتلاع الغروى بواسطة خلايا الدرقية – ويتم ذلــــك بطريقـــة نشطة حيث ينقل داخل الخلية بواسطة الدخول الخلوى endocytosis. ويتبـــع ذلـــك تحلل الثيروجلوبيولين وتحرر هرمونات T_3 و T_4 التى تنتشر إلى الدم المحيط بالغدة. والثيروجلوبيولين المخلق حديثا (وحدث به إندماج اليود) هو الـــذى يـــزال أولا مـــن تجويف الحويصلة لقربه من الخملات الدقيقة microvili فى غشاء الخلية القريب مـن التجويف. وهذا الثيروجلوبيولين حديث التكوين يحتوى على كميات أقـــل مـــن اليـــود (وبالتالى على كميات أكبر من T_3) عن الثيروجلوبيولين القديم المخزن فـــى مركـــز الحويصلة . أى أن الثيروتروبين يزيد إنتاج هرمونات الدرقية وكذلك يزيـــد تكويـــن هرمون T_3 وهى الصورة الأكثر نشاطا .

العقاقير المضادة للدرقية Antithyroid Drugs:

بعض العقاقير تثبط نشاط الغدة الدرقية عن طريق معارضة تكوين هرموناتـــها. وهذه المركبات تنقسم إلى مجموعتين : الأولى تثبط إنتقال اليود إلى الغدة الدرقيـــة ؛ والثانية تثبط إندماج اليود فى جزئ التيروسين . مركبات المجموعة الأولـــى تشـــمل الثيوسيانات (SCN^-) thiocyanate وغيرها وهى تثبط إنتقال اليود عن طريق تثبيـــط مضخة اليود من خلال عملية تثبيط تنافســـى competitive inhibition – ويمكـــن علاج تضخم الدرقية (goiter) فى هذه الحالة بإعطاء كمية أكبر نسبيا من اليود . أمـــا مثبطات إندماج اليود فى جزئ التيروسين فتشمل مركبات الثيونــــاميد thionamides (شكل ٧-٥) مثل الثيوريا thiourea والثيوراسل thiouracil وكذلك مركبات الســـلفا (sulfonamides) وغيرها . إعطاء هذه المركبات لفترة طويلة يسبب تضم الدرقيـــة وظهور جويتر – وتستعمل هذه المركبات طبيا فى علاج زيـــــادة إنتـــاج هرمونـــات الدرقية.

ويتوطن الجويتر فى بعض المناطق من العالم نتيجة وجود بعض هذه المركبـــات فى المواد الغذائية. وبعض النباتات (مثل الذرة – البطاطـــا – المشـــمش – اللـــوز أو الكرنب والقرنبيط) تحتوى على مركبـــات تتحـــول فـــى الجســـم إلـــى الثيوســـيانات

thiocyanates – ولكن عادة لا تستهلك هذه المركبات النباتية بكمية كبـــيرة كافيــة لإحداث جويتر.

Thiourea Thiouracil Propylthiouracil (PTU) Methimazole

شكل (٧ – ٥) : التركيب الجزيئى لبعض العقاقير المضادة للغدة الدرقية.

العلاقة بين هرمونى T_3 و T_4

تخلق الدرقية عادة كميات كبيرة من الثيروكسين (T_4) تساوى ١٠ أضعاف كمية التيروسين ثلاثى اليود (T_3) . لكن عند نقص مستوى اليود فى الغدة يحـــدث إندمـــاج قليل من اليود فى الثيروجلوبيولين – وبذا ينتج أساسا MIT وقليل من DIT . لذا فعند نقص اليود يحتوى الثيروجلوبيولين على كميات من MIT و T_3 أعلـــى نســـبيا عـــن DIT و T_4 – حيث أن زيادة نسبة MIT تشجع تخليق هرمـــــون T_3 علـــى جـــزئ الثيروجلوبيولين. ويحدث العكس عند توفر اليود بالغدة حيـــث يـــزداد تكويـــن DIT وتخليق T_4 أثناء التزاوج على جزئ الثيروجلوبيولين ، ويقل بالتالى تخليق T_3 .

الهرمون الرئيسى المفرز من الدرقية هو الثيروكسين (T_4) ، ويوجد فى ســـيرم الدم فى الإنسان بتركيزات أكبر حوالـــى ٥٠ ضعـــف تركـــيزات T_3 . ومعظـــم T_3 الموجود فى الدم ينتج من إزالة ذرة يود من T_4 عند مكان (5`) بواسطة إنزيـــم -5` **deiodinase** ، ويمثل هذا حوالى ٨٠% من كمية T_3 الموجودة فى الدم فى حيـــن أن الـــ ٢٠% الباقية تأتى من الإفراز المباشر من الدرقية . ويحدث تحول T_4 إلـــى T_3

فى الأشخاص المزال منهم الدرقية حيث يتم هذا التحول فى الأنسجة السطحية (فى الكبد والكلية) . كذلك قد تزال ذرة يود من T_4 عند مكان (5) بواسطة إنزيم 5- deodinase لتكوين الثيرونين ثلاثى اليود العكسى ($r - T_3$) reverse – T_3 .

هرمون T_3 أنشط حوالى ٤ مرات بالمقارنة بالثيروكسين (T_4) ويعتبر الهرمون النشط على مستوى الخلية .. فى حين يعمل الثيروكسين كبادئ هرمون . الأنسجة الهدف لهرمونات الدرقية مثل الكبد والكلية تحتوى على مستقبلات لهذه الهرمونات وترتبط أنويتها هرمونى T_3 و T_4 . وفى الفأر المزال منه الدرقية نجد أن حوالى ٨٥-٩٠% من هذه المستقبلات ترتبط T_3 فى حين أن ١٠-١٥ % فقط من هذه المستقبلات ترتبط T_4 .

مركبات الثيرونين المرتبطة باليود (Iodothyronines) فى سوائل الجسم :

الثيروكسين والثيرونين ثلاثى اليود هى مركبات الغدة الدرقية الرئيسية فى دم الثدييات – لكن توجد iodothyronines أخرى (شكل ٧-٦) . والتركيزات النسبية من هذه المركبات تختلف فى حالات الصحة والمرض . مركبات T_3 و T_4 و triac و tetrac لها نشاط مولد للحرارة (calorigenic) لكن النشاط النسبى لهذه المركبات حوالى ٣٠٠ : ١٠٠ : ٢١ : ١١ على التوالى . reverse – T_3 ($r- T_3$) له أثر قليل على توليد الحرارة لكنه أكثر نشاطا عن T_3 فى عدد من التأثيرات الأخرى. وتركيز هذه المركبات فى سوائل الجسم منخفض وأهميتها الفسيولوجية غير مؤكدة.

T_3 و $r- T_3$ الموجودة فى سوائل الجسم تنتج عن إزالة ذرة يود واحدة من T_4 فى الأنسجة السطحية . التمثيل التالى لهذه الـ iodothyronines توفر المصادر الرئيسية لمركبات T_2 و T_1 -3 \` . وفى النهاية تتحول هذه المركبات إلى صورة قابلة للذوبان فى الماء عن طريق إرتباطها مع الكبريتات sulfates والجلوكويورينيدات glucuronides فى الكبد وتخرج فى البول أو مع أملاح الصفراء . وتوجد تركيزات عالية من T_0 (ثيرونين أزيل منه كل اليود) فى البلازما والبول – وتمثل النواتج النهائية الرئيسية لمركبات الثيرونين (المزال منها اليود) فى الإنسان.

3'-Monoiodothyronine (3'-T_1) | 3,3',5'-Triiodothyronine (Reverse-T_3)

3,3'-Diiodothyronine (3,3'-T_2) | 3',5'-Diiodothyronine (3',5'-T_2)

3,5,3'-Triiodothyronine (T_3) | 3,5,3',5'-Tetraiodothyroacetic Acid (Tetrac)

3,5,3',5'-Tetraiodothyronine (Thyroxine, T_4) | 3,5,3'-Triiodothyroacetic Acid (Triac)

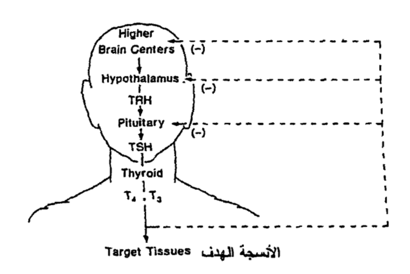
شكل (٧ – ٦): التركيب الجزيئى لبعض مركبات الثيرونين المرتبطة باليود الموجودة فى بلازما الإنسان.

تنظيم إفراز هرمونات الدرقية

ينظم إفراز هرمونات الدرقية بواسطة الثيروتروبين **TSH** المفرز من النخامية والذى ينظم بالتالى بواسطة **TRH** المفرز من الهيبوثالامس (تحت المهاد). وتغذى هرمونات الدرقية رجعيا على مستوى النخامية أو الهيبوثالامس (أو على مراكز أعلى فى المخ) لتثبط إفراز TSH (شكل ٧-٧) .

وكما سبق ذكره يعمل **TSH** على خلايا الدرقية عن طريق تنشيط إنزيم الأدينيل سيكلاز adenylate cyclase بغشاء الخلية – وتعمل cyclic AMP الناتجة كرسول ثانى لتنشيط إنزيمات البروتين كيناز protein kinases التى تسبب فسفرة العديد من

البروتينات داخل الخلية . وينتج عن ذلك زيادة "فورية" لإفراز هرمونات الدرقية ، بجانب تأثير "أبطأ" على تنشيط نمو خلايا الغدة وزيادة عددها. أما **TRH** فينشط إفراز TSH من خلايا thyrotrophs في النخامية الأمامية – حيث يرتبط مع مستقبلاته على غشاء خلية النخامية ثم ينشط إنزيم الفوسفو ليبيز phospholipase C (PLC) . وينتج في النهاية زيادة تكوين (IP_3) inositol triphosphate ، diacylglycerol (DG) وزيادة تركيز أيونات الكالسيوم في سيتوبلازم الخلية – كما يصاحب ذلك تنشيط إنزيم protein kinase C (PKC) في غشاء الخلية بواسطة DG والذى يؤدى إلى تنشيط فسفرة البروتينات . زيادة تركيز أيونات الكالسيوم وتنشيط إنزيم PKC في خلايا الـ thyrorophs تؤدى إلى تنشيط إفراز TSH .



شكل (٧ – ٧): علاقة الجهاز العصبي المركزى بتنظيم إفراز هرمونات الدرقية وهرمون TSH من النخامية.

ويثبط إفراز الثيروتروبين TSH تماما عندما يزداد معدل إفراز هرمونات الدرقية (T_3 و T_4) إلى مقدار ١ ٣/٤ مرة بالمقارنة بالمستوى الطبيعي – حيث تغذى هذه الهرمونات رجعيا على النخامية وتقلل عدد مستقبلات TRH في خلايا

thyrotrophs المفرزة لـ TSH وتقلل إستجابة هذه الخلايا لـ TRH. كما قد يحدث أيضا تأثير بدرجة أقل على مستوى الهيبوثالامس.

وهناك عوامل عديدة تثبط أو تنشط إفراز TSH وهرمونات الدرقية . منها:

١. **العوامل المثبطة** : يثبط إفراز TSH بواسطة الضغوط **(stress)** فى عديد من الأنواع ومنها الإنسان . وتشترك أكثر من آلية فى ذلك : تأثيرات عصبية (وهى تأثيرات رئيسية) ؛ تأثيرات هرمونية (وهى تأثيرات ثانوية) فمثلا هرمونات الجلوكوكورتيكويدات التى تفرز فى حالة الضغوط stress تثبط إفراز TSH وهذه التأثيرات تحدث على مستوى الهيبوثالامس . ومن العوامل المثبطة كذلك السوماتوستاتين (SS) ، والدوبامين (DA) . كما أن **الشيخوخة aging** تقلل من معدل إفراز وإستهلاك هرمونات الدرقية .

٢. **العوامل المنشطة** : فى عديد من الثدييات ينشط محور (النخامية – الدرقية) خلال التعرض لإنخفاض درجة حرارة البيئة المحيطة . فعند تعريض الفئران للبرد يحدث إفراز سريع لهرمون TSH وهرمونات الدرقية (إستجابة عصبية هرمونية) . وأثر البرد على تنشيط إفراز TSH يتم مباشرة على الهيبوثالامس – فعند تدمير مناطق من الهيبوثالامس أو قطع عنق النخامية يمنع أثر البرد على زيادة إفراز TSH .. لكن غرس حبيبات من T_4 فى الهيبوثالامس لا تمنع أثر البرد كلية على إفراز الهرمون . وهذا يشير إلى أن البرد يقلل حساسية الهيبوثالامس لـ T_4 . وفى الإنسان فإن إفراز TSH إستجابة للبرد يحدث فى الطفل الصغير لكن هذه الإستجابة أقل فى الإنسان البالغ . بجانب ذلك فإن **نقص اليود** بالغذاء لفترة طويلة يؤدى إلى نقص إفراز الثيروكسين وبالتالى زيادة إفراز TSH مما يؤدى إلى تضخم الغدة الدرقية (جويتر goiter) .

هرمونات الدرقية فى الدم

هرمونات الدرقية لا تقبل الذوبان فى الماء لذا فإنها تتطلب بروتينات رابطة خاصة فى البلازما والسيتوبلازم لتتمكن من الوصول إلى المستقبلات فى النواة . وترتبط هرمونات الدرقية بنوعين رئيسيين من البروتينات (وهى التى تربط الثيروكسين فى بلازما الإنسان) وهى : الجلوبيولين الرابط للثيروكسين -thyroxine

الألبيومين الأولى الرابط للثيروكســين -thyroxine binding globulin (TBG) ؛ الألبيوميــن albumin – وهــذه البروتينــات binding prealbumin (TBPA) ؛ الرابطة تخلق فى الكبد . وفى الإنسان والخيول يرتبط حوالى ٧٠–٧٥% من T_4 مــع TBG ، ١٥–٢٠% مع TBPA ، ٥–١٠% مع الألبيومين – فى حين فى الثدييــات الأخرى فإن الألبيومين هو البروتين الرابط (ولا توجد هذه البروتينات الرابطــة فــى بلازما الأسماك) .

وفى الأفراد الطبيعيين فإن معظم هرمونات الدرقية توجد فى صـــورة مرتبطــة بالبروتين فى حين أن الصورة الحرة فى الدم تمثل أقل مـــن ٠,٠٣ % للثيروكســين وحوالى ٠,٣ % لهرمون T_3 . والهرمون المرتبط غير نشــط فسـيولوجيا ويعتــبر صورة مخزنة للهرمون فى الدم والجزء النشط من الهرمون هو الموجود فى صـــورة حرة. ومجموع اليود المرتبط بالبروتين (protein-bound iodine (PBI يدل على نشاط الدرقية حيث يمثل اليود الموجود فى هرمونات الدرقية فى الدم وتركيزه نحـو ٨ ميكروجرام/١٠٠ مل بلازما . وفى فترة الحمل فى الإنسان يتضاعف تركــيز TBG نتيجة زيادة تركيز الإستروجين الذى ينشط تخليق البروتينات الرابطة التى تتــم فــى الكبد . وزيادة TBG فى الدم يتبعه زيادة تخليق T_4 و T_3 وإفرازها فى الــدم لكــن الصورة الحرة من الهرمون لا تتغير (الصورة الحرة من الهرمون وليست المرتبطــة بالبروتين هى التى تقوم بالتغذية الرجعية السالبة) .

الأماكن الرئيسية لهدم الهرمون هى الكبد والكليــة والعضــلات – ويتــم هــدم الهرمون عن طريق : إزالة اليود **deiodination** ويرجع بعض من هذا اليود إلــى الدرقية لكن يفقد البعض الآخر فى البول ويمثل الفقد فى البول حوالــــى ٨٥ % مــن اليود المفقود مـــن الجســم ؛ إقــتران **conjugation** مــع الكبريتــات وحــامض الجلوكيورونيك (glucuronic acid) وتتم فى الكبد وتذهب هذه الهرمونات المشــتقة فى الصفراء إلى الأمعاء وقد تتحرر بعض هذه الهرمونات وتمتص فى الدم والبعــض الاخر يفقد عن طريق الأمعاء ويمثل ١٥ % من اليود المفقود من الجسم . ومتوســط العمر البيولوجى ($T_{½}$) فى الدم لهرمونى الدرقية هو ٧ أيام لهرمون الثيروكسين ويوم واحد لهرمون T_3 .

والجدول التالى (جدول ٧-١) يبين تركيز هرمونات الدرقية فى دم بعض الثدييات:

النـــــوع	الثيروكسين (T_4) (ميكروجرام/١٠٠مل)	T_3 (نانوجرام/١٠٠مل)	نسبة $T_3 : T_4$
الإنسان	٦,٢٠	١٢٠	٥٢
الأبقار	٦,٢٢	٩٢	٦٧
الجاموس	٤,٩٠	١٠١	٤٩
الأغنام	٤,٤١	١٠٠	٤٤
الماعز	٣,٤٥	١٤٦	٢٤
الخيل	١,٦٣	٧٧	٢١

الوظائف البيولوجية لهرمونات الدرقية

تؤثر هرمونات الدرقية على معظم وظائف الجسم : فهى تؤثر "مباشـــرة" علـــى عديد من العمليات الفسيولوجية؛ كذلك فإن وجودها لازم لفعل هرمونات أخرى علـــى هذه العمليات .. أى لها دور مجيز "permissive action" . فمثلا هرمونات الدرقيـة لازمة (مع هرمون النمو) للنمو والتطور فى العمر المبكر .. ونقص هرمونات الدرقية فى الإنسان تسبب شذوذ فى النمو والتطور والتناسل والسلوك والميتابوليزم . وتتمـــيز هرمونات الدرقية بأنها تؤثر على كل نسيج فى الجسم تقريبا طـــوال عمـــر الفـــرد. ويتوسط معظم آثار هرمونات الدرقية التأثير على تنشيط تخليق البروتين فى الخلايا .

١. **النمو والتطور Growth and Development** : غياب هرمونات الدرقية ينتج عنه تأخر شديد فى النمو يصاحبه توقف إستطالة العظام وتخلف نضجها. ودور هرمونات الدرقية فى النمو الطبيعى هو : أنها لازمة لإنتاج وإفـــراز هرمـــون النمو ؛ ولازمة لإظهار أثر هرمون النمو على الجسم . وهرمونات الدرقيـــة تنشـــط التشكل **differentiation** عن طريق تشجيع إنتاج إنزيم hyaluronidase الـــلازم لعملية التشكل . وتنشط هرمونات الدرقية تشكل أنســـجة أبـــو ذنيبـــة tadpole إلـــى ضفدعة بالغة . وتلعب هرمونات الدرقية (بالتنسيق مع هرمـــون الـــبرولاكتين) دورا هاما فى تنظيم **تطور الغدة الثديية** فى الفأر .

كذلك فإن هرمونات الدرقية لازمة للتطور الطبيعى للمخ . فعنـــد نقـــص هـــذه الهرمونات يحدث فى النسيج العصبى نقص فى تخليق البروتين وفى تكوين الميـــالين

وبطء تشعب المحاور العصبية . وهذه التغيرات غير عكسية (irreversible) وإذا حدثت فى السن الصغيرة بدون علاج فإنها تؤدى إلى نقص فى القدرات العقلية . وتنظم هرمونات الدرقية تطور الجهاز العصبى المركزى (CNS) عن طريق تنشيط تخليق "عامل نمو الأعصاب nerve growth factor (NGF)" فى المخ .

٢. التأثير على التمثيل الغذائى Metabolism : هرمونات الدرقية تنشط كل أو معظم العمليات المرتبطة بتمثيل الكربوهيدرات والتى تشمل : سرعة أخذ الجلوكوز بواسطة الخلايا ؛ زيادة تحلل الجلوكوز glycolysis ؛ زيادة تكوين الجلوكوز من مصادر غير كربوهيدراتية gluconeogenesis ؛ زيادة معدل إمتصاص الجلوكوز من القناة الهضمية؛ زيادة إفراز الإنسولين وما يتبعه من آثار الإنسولين على تمثيل الكربوهيدرات .

كذلك فإن جرعات فسيولوجية من هرمونات الدرقية لها تأثيرات بنائية على البروتين – فى حين أن الجرعات الغير فسيولوجية تسبب هدم البروتين .

وتنشط هرمونات الدرقية كل العمليات المرتبطة بتمثيل الدهون – ولذا يحدث إستنزاف لمخازن الدهون فى الجسم . ويحدث تحرك للدهون من الأنسجة الدهنية ويزداد تركيز الأحماض الدهنية الحرة فى الدم وأكسدتها بواسطة الخلايا ، وينقص مستوى الكولسترول فى الدم .

ونتيجة أن هرمونات الدرقية تزيد كميات عديد من الإنزيمات (اللازمة لتنشيط الميتابوليزم) ولأن الفيتامينات مكونات هامة من الإنزيمات أو مرافقات الأنزيمات coenzymes – فإن هرمونات الدرقية **تزيد الحاجة إلى الفيتامينات** . لذا فقد ينتج أعراض نقص لهذه الفيتامينات إذا لم يحدث زيادة كمية الفيتامينات المعطاة .

٣.توليد الحرارة Thermogenesis: تطور الحيوانات ذات الدم البارد poikilotherm (التى تغير حرارة الجسم تبعا للبيئة) إلى الحيوانات ذات الدم الحار homeotherm (ثبات درجة حرارة الجسم) تطلب إكتساب بعض الآليات لتوليد الحرارة . فالنقل النشط للصوديوم يستعمل نسبة كبيرة من كمية الطاقة الكلية فى الخلية (٢٠-٤٠%) . فعند تحلل ATP بواسطة مضخة الصوديوم Na pump تنطلق الحرارة بكمية كبيرة للحفاظ على درجة حرارة الجسم فى الحيوانات ذات الدم الحار . ونشاط مضخة الصوديوم يتطلب مصدر من ATP التى تتكون أساسا فى

الميتوكوندريا . وتنشط هرمونات الدرقية **إستهلاك الأكسجين** بواسطة الميتوكوندريا لإنتاج ATP . كذلك تزيد **عدد مضخات الصوديوم** النشطة فى غشاء الخلية – لذا فإن هذه الهرمونات تزيد "معدل التمثيل القاعدى **(BMR)** basal metabolic rate" بمقدار قد يصل إلى ٤٠-٦٠% عن الطبيعى . والحيوانات المنزوع منها الدرقية تفشل فى مقاومة إنخفاض درجة حرارة البيئة .

٤.**علاقة الغذاء بنشاط هرمونات الدرقية** : عند زيادة تناول الطاقة فى الفرد (عن طريق وجبة مكتملة أو كربوهيدرات) يزداد توليد الحرارة الناتجة عن الغذاء . ويزداد إنتاج T_3 أثناء **"زيادة التغذية لفترة قصيرة short-term overfeeding"** – وهذه الزيادة فى مستوى T_3 فى الدم سببها : الزيادة فى تحول T_4 إلى T_3 فى الأنسجة السطحية .. ونقص تحول T_4 إلى reverse–T_3(r- T_3) (أى تنشيط إنزيم 5`-deiodinase وتثبيط إنزيم٥-deiodinase). وفى حالة **الصيام لفترة طويلة** ينقص مستوى T_3 فى الدم وكذلك ينقص عدد مستقبلات T_3 فى نواة الكبد (عضو هدف) . وهذا النقص فى مستقبلات T_3 فى نواة الكبد ليس سببه نقص تركيز T_3 فى الدم (المفروض أن يحدث العكس) بل يحدث نتيجة التغير فى الحالة الميتابوليزمية نتيجة الصيام – ويمثل آلية للحماية لزيادة بقاء الكائن الحى تحت ظروف الحرمان من الغذاء .

٥.**التأثير على الجهاز الدورى** : كما سبق فإن هرمونات الدرقية تسبب زيادة الميتابوليزم وزيادة معدل إستهلاك الأكسجين وبالتالى زيادة كميات نواتج الهدم فى الأنسجة . وهذه العوامل تسبب إتساع الأوعية الدموية وزيادة **ورود الدم** فى معظم الأنسجة . وكنتيجة لزيادة ورود الدم يزداد كذلك **كمية الدفع القلبى cardiac output** بكمية قد تصل إلى ٦٠% أو أكثر عن الطبيعى – كما تزداد معدل وقوة ضربات القلب .

كذلك فإن تنشيط الميتابوليزم وإستهلاك الأكسجين تسبب زيادة تكوين ثانى أكسيد الكربون – وهذه تنشط الآليات التى تزيد معدل وعمق **التنفس** .

٦.**آثار أخرى لهرمونات الدرقية** : وهذه تشمل:

القناة الهضمية : T_3 و T_4 تسبب زيادة الشهية وكمية الغذاء المتناولة ؛ تزيد معدل إفراز العصارات الهاضمة ؛ تزيد حركة القناة الهضمية (motility) . وغالبا

يحدث إسهال عند زيادة إفراز هرمونات الدرقية وإمساك عند النقـــص الشـديد فـــى الإفراز.

الجهاز العصبى المركزى (CNS): زيادة نشاط الدرقية يسبب قلق وعصبية شديدة للفرد – وسبب ذلك هو تثبيط هدم هرمون الإبنفرين والنورإينفرين عن طريـــق تثبيط نشاط إنزيم مونو أمين أكسيديز(monoamine oxidase (MAO .

العضلات : زيادة طفيفة فى هرمونات الدرقية عادة تجعل العضلات تســـتجيب بقوة – لكن عند الزيادة الكبيرة يحدث ضعف للعضلات بســـبب زيـــادة الــهدم فـــى بروتينات العضلات .

النشاط الجنسى : النشاط الجنسى الطبيعى يتطلب إفراز طبيعى من هرمونـــات الدرقية . وفى الإنسان فإن نقص هرمونات الدرقية يسبب فقد الرغبة الجنســية libido فى الذكور – فى حين أن الزيادة الكبيرة فى إفراز الهرمون قد تسبب عجـــز جنســـى impotence . وفى النساء فإن نقص الهرمون غالبا يسبب زيادة النزيف أثناء الـدورة الشهرية وزيادة معدل ظهورها – وكذلك يسبب نقص الرغبة الجنسية .

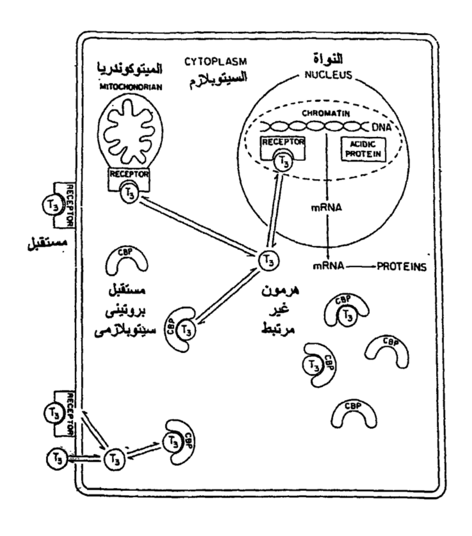
التأثير على الغدد الهرمونية الأخرى : زيادة نشاط الدرقيـــة يزيـــد معـــدل إفراز معظم الغدد الهرمونية الأخرى – لكن فى نفس الوقت تزيـــد حاجـــة الأنســـجة للهرمونات . فمثلا هرمونات الدرقية تزيد نشاطات ميتابوليزمية لها علاقـــة بتكويـــن العظام ولذا تزيد الحاجة إلى هرمون **الباراثرمون** . كذلك فإن هرمونات الدرقية تزيـــد معدل هدم هرمونات الجلوكوكورتيكويدات وهذا يسبب زيادة إفـــراز **ACTH** مـــن النخامية . كذلك تنشط إفراز **هرمون النمو** .

آليات عمل هرمون الدرقية Mechanisms of Actions

هرمونات الدرقية تقوم بتسهيل عمل هرمونات أخرى على أنسجتها الـــهدف أى تقوم بدور ما يسمى بالفعل المجيز **permissive action**. وهذه الاثار تميز كذلـــك فعل الهرمونات الإستيرويدية (المفرزة من الغدد الجنسية وقشرة الأدرينال) فى بعـض أنسجتها الهدف . ولأن هرمونات الدرقية والهرمونات الإســـتيرويدية تظـــهر معظـــم آثارها على مستوى الجينات لتحفيز **تخليق البروتين** فإن هذه البروتينات المخلقة تلعـب دورا فى عمل الهرمونات الأخرى . والدور الذى تلعبه هرمونات الدرقية فى تســـهيل

عمل الهرمونات الأخرى قد يتضمن تعديل (modulation) نشـــاطات الـــهرمونات الأخرى .

وآلية عمل T_3 (شكل٧-٨) مماثل لعمل الهرمونات الإستيرويدية - حيث يدخـل إلى الخلية الهدف عن طريق إنتشار بسيط أو عن طريق نـــاقل . وفـــى الســـيتوبلازم يرتبـط T_3 مع مســتقبل بروتينى يســمى cytosol-binding protein (CBP) .



شكل (٧ – ٨) : نموذج لآلية عمل هرمون الغدة الدرقية على الأنسجة الهدف.

ويوجد T_3 فى سيتوبلازم الخلية فى حالة إتزان مع مستقبلاته : T_3 الحر (الغير مرتبط) يقوم بالإرتباط مباشرة مع الكروماتين فى النواة؛ T_3 المرتبط فى السيتوبلازم مع CBP يوفر آلية لتجميع الهرمون داخل الخلية الهدف . وإرتباط T_3 مع الكروماتين ينشط تخليق البروتين – حيث ينشط عملية النسخ transcription أى تخليق m-RNA فى النواة ، ثم عملية الترجمة translation التى تحدث فى السيتوبلازم .

كذلك فإن T_3 تؤثر على **غشاء** الخلية وعلى **الميتوكوندريا** فى الخلية الهدف:

والأثر على **الغشاء** يشمل: تنشيط دخول الأحماض الأمينية إلى الخلية ؛ تنشيط دخول الجلوكوز إلى الخلية (تنشط دخول 2-deoxyglucose وهى مادة غير قابلة للتمثيل) . وهذين التأثيرين لا يثبطا بواسطة المركبات المثبطة لتخليق البروتين أو الـ RNA – أى أن أثر T_3 أثر مباشر على غشاء الخلية. كذلك T_3 ينشط مضخة الصوديوم (Na^+-K^+ ATP ase) فى غشاء الخلية ويزيد عدد وحدات مضخة الصوديوم .

وتؤثر T_3 كذلك على **الميتوكوندريا** حيث توجد مستقبلات خاصة للهرمون كمكون للغشاء الداخلى للميتوكوندريا (وهو مكان الفسفرة التأكسدية **oxidative phosphorylation**). وهذه المستقبلات توجد فى ميتوكوندريا الأنسجة الحساسة للهرمون مثل الكبد والكلية – وتوجد فقط فى ميتوكوندريا مخ الفأر المولود حديثا وليس فى أنسجة مخ الفأر الأكبر سنا. كذلك فإن T_3 ينشط استهلاك الأكسجين بواسطة الميتوكوندريا . وهذه التأثيرات مباشرة على الميتوكوندريا حيث لا تمنع بواسطة مثبطات تخليق البروتين .

والخلاصة فإن هرمونات الدرقية تؤثر على عديد من الأماكن فى الخلية لتوفر إستجابة فسيولوجية متكاملة (فى حين أن الهرمونات الإستيرويدية تؤثر على النواة فقط) : فآثار هرمونات الدرقية على **النواة** هى آثار بنائية (بطيئة) وهى التى تشترك فى النمو والتشكل ؛ أما الآثار على **الغشاء** (مضخة الصوديوم) و**الميتوكوندريا** (مستقبلات الميتوكوندريا) فهى آثار تبدأ ويظهر أثرها بسرعة .. وتنظم زيادة معدل ضربات القلب وإستهلاك الأكسجين وإنتاج ATP .

الإختلال فى وظائف الغدة الدرقية

تؤثر هرمونات الدرقية على عديد من العمليات الفسيولوجية وكذلك لازمة للنشاط الأمثل لعديد من الهرمونات – لذا فإن أى إختلال فى وظائف الدرقية قد يـؤدى إلـى تغيرات كبيرة فى الوظائف الفسيولوجية الطبيعية فى الفرد . زيـادة إفـراز الدرقيـة **hyperthyroidism** ونقص إفراز الدرقية **hypothyroidism** يمكن أن تحـدث عند الولادة أو فى مرحلة تالية من العمر . والإختلال قد يحدث عند مستوى الدرقيـة (أولى primary) أو عند مستوى النخامية (ثـانوى secondary) أو عنـد مسـتوى الهيبوثالامس (tertiary) – ويؤدى إلـى نقـص أو زيـادة إنتـاج وإفـراز TSH وهرمونات الدرقية .

والإختلال فى وظائف الدرقية قد يسببه : فشل فى نمو الغدة ؛ خلل فى وظيفـة الغدة مثل خلل فى عملية إقتناص اليود .. خلل فى إرتباط اليود بالبروتين .. خلل فـى تخليق وإفراز الثيروجلوبيولين . وعند مستوى الهيبوثالامس قد يحدث فشل فى إنتـاج TRH نتيجة إضطرابات تشريحية أو بيوكيميائية فى الجهاز العصبـى المركـزى . وعند مستوى النخامية قد يحدث فشل تام فى نمو وتطور الغدة النخامية .. أو خلل فى تطور ووظائف الخلايا المنتجة لـ TSH .. وأحيانا قد يحدث أورام فى النخامية ممـا يسبب زيادة فى إنتاج TSH (وبالتالى زيادة نشاط الدرقيـة) – وقـد يحـدث أحيانـا أعراض نقص إفراز الدرقية نتيجة إفراز "TSH غير نشـط بيولوجيـا" (لا يرتبـط بمستقبلاته على خلايا الدرقية) .

والتنشيط الزائد للدرقية قد يحدث نتيجة مناعة ذاتية autoimmune – فمثلا قـد يتكون "عامل طويل المفعول منشط للدرقية **long-acting thyroid stimulator (LATS)**" وهو عامل مضاد (antibody) يسبب "تنشيط مستقبل TSH" فى الدرقيـة .. واقترح البعض أن LATS هو المسبب لمرض "جـراف Grave" . وفى أحـوال نادرة قد يزداد نشاط الدرقية نتيجة زيادة إفراز **TSH** من أمـاكن خـارج النخاميـة (ectopic) – أو قد تحدث نتيجة وجود أورام فى الدرقية .

أعراض نقص نشاط الدرقية قد يظهر نتيجة نقص مستوى T_3 – وتحدث هـذه الظاهرة نتيجة فشل الأنسجة السطحية فى تحويل T_4 إلى T_3 وهو الـهرمون النشـط فسيولوجيا . وقد تحدث أعراض نقص نشاط الدرقية نتيجة فشل فى تكوين مسـتقبلات هرمونات الدرقية وعدم إستجابة الأنسجة الهدف للهرمون . وبالعكس يحـدث زيـادة

إفراز TSH وزيادة هرمونات الدرقية عند عدم إستجابة خلايـــا thyrotrophs فـــى النخامية لهرمون الدرقية (أى يقل أثر التغذية الرجعية السالبة NFB) .

ومن أهم الأمراض الناتجة عن الإختلال فى وظائف الغدة الدرقية ما يلى:

١. **الجويتر (تضخم خلايا الدرقية) Goiter** : وهذا قد يحدث نتيجة فشـل الدرقية فى إنتاج T_4 و T_3 وبالتالى غيـــاب تغذيـــة رجعيـــة ســالبة (NFB) علـــى الهيبوثالامس والنخامية وبذا يزداد إفراز TSH وتتضخم الغدة الدرقية ؛ وقد يحـــدث الجويتر نتيجة مناعة ذاتية ضد مستقبلات TSH فى الدرقيـــة (تكويـن LATS) .. ويتميز المرض بتضخم الدرقية (وزيادة إفرازها) وجحوظ العين . وفى الماضى كــان يؤدى نقص اليود فى الغذاء إلى نقص إنتاج هرمونــــات الدرقيــة ونقـص NFB – ويسبب جويتر بسيط . وتضخم الدرقية بسبب نقص اليود نادر الحــدوث الآن نتيجـة إضافة مركبات اليود إلى الغذاء مثل ملح الطعام.

٢. **القماءة Cretinism** : ويحدث نتيجة مناعة ذاتية مـن الأم maternal autoimmune – ويسبب فى المولود نقص أو غياب تام لهرمونات الدرقية. وأهـــم أعراضها : فشل فى نمو ونضج الهيكل العظمى ؛ تخلف عقلى .

٣. **أوديما مخاطية Myxedema** : (myxa مخـلط – oidema ورم) أى ترسيب بروتين مخاطى فى الأنسجة تحت الجلد . وينتج عن نقص نشاط الدرقية فـــى الأشخاص البالغين .

وحالات إضطراب نشاط الدرقية غير شائع فى حيوانات المزرعة – لكن لوحـظ أن الأغنام التى تعيش فى مناطق صحراوية نائية أو التى تتناول قدر كبير من الأغذية المحتوية على مواد مضادة للدرقية خاصة خلال فترة الحمل تلـــد حمـــلان ميتـــة أو ضعيفة . ونقص نشاط الدرقية يضعف الرغبة الجنسية للذكور ويزيد حالات الشـــياع الصامت فى الإناث .

الباب الثامن

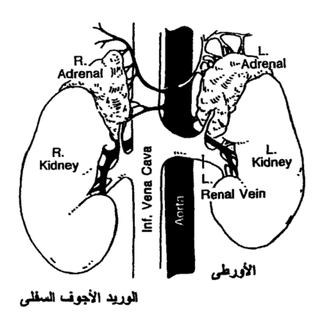
الغدة الجار كلوية (الأدرينال)
The Adrenal Gland

غدة الأدرينال عبارة عن زوج من الغدد مجاورة للسطح الأعلى لكل كلية (**شكل ٨-١**) يبلغ وزنها حوالى ٦-١٠ جم فى الإنسان ٤-٦ جم فى الأغنـــام ، ٧٥-٢٠٠ ملليجرام فى الأرانب ، ٣٥-٤٠ ملليجرام فى الفئران . ويمد الغـــدة أوعيـــة دمويـــة غزيرة بفروع شريانية من الأورطى ويغادرها الدم بواسطة أوردة تصب فى الوريـــد الأجوف البطنى – ومرور الدم بالغدة يعتبر أعلى معدل مرور للدم فى الجسم (لكـــل جرام من الأنسجة) .

تتكون غدة الأدرينال (جارة ad / كلية renal) من نســـيج منتـــج للإســـتيرويد steroidogenic ونسيج الكرومافين. وفى العديد من الثدييات يكون النســـيج المنتـــج للإستيرويد كتلة **القشرة cortex** التى تحيط بنسيج الكرومــــافين الداخلـــى (**النخـــاع medlla**) . وفى بعض الحيوانات ذات الدم البارد ينفصل هذين النســـيجين تمامـــا . الكرومافين مصدره عصبى أما النسيج المنتج للإستيرويد فمصدره النســـيج الجنينـــى الوسطىmesoderm . وكل من هرمونات قشرة ونخاع الأدرينال تلعب دورا هامـــا فى الاستجابة للضغوط stress . وتوجد علاقة دموية وثيقـــة بيـــن نســـيجى القشـــرة والنخاع . وإزالة الأدرينال تؤدى إلى الوفاة بسبب فقد هرمون الألدوستيرون .

نخاع الأدرينال والجهاز العصبى السمبثاوى
The Sympathoadrenal System

نخاع الأدرينال عبارة عن خلايا عصبية متحورة من الجهاز العصبى السمبثاوى – وتقوم بإفراز **أمينات الكاتيكول catecholamines (CA)** (الكاتيكول حلقة بنزينية تحتوى على مجموعتى هيدروكسيل أى : 1,2-dihydroxy benzene) . وكاتيولأت الأمين تشمل الإبنفرين**epinephrine (E)**، والنورإبنفرين **norepinepherne (NE)** والدوبامين **dopamine (DA)** . والأدوار الرئيسية للدوبـــامين تتـــم فـــى الجـــهاز العصبى المركزى وفى عقد عصبية معينة فى الجهاز العصبى الذاتى .



شكل (٨ – ١) : موقع غدتى الأدرينال وتمويلها الدموى .

الجهاز العصبى السمبثاوى
Sympathetic Nervous System (SNS)

الجهاز العصبى السطحى peripheral nervous system يتكون من الأعصاب التى تنشأ من ساق المخ (الأعصاب الجمجمية cranial) والحبل الشـوكى (الأعصاب الشوكية spinal) . والأعصـاب الجمجميـة والشـوكية التـى تتصـل بالعضلات الهيكلية (الإرادية) تكون الجزء **الجسمى** من الجهاز العصبـى السـطحى **(somatic nervous system)** – وتقع أجسام الخلايا العصبية الجسمية فى العمود الشوكى spinal column وتتصل محاورها الطويلة "مباشرة" مع العضلات الهيكلية. والأعصاب الأخرى من الجهاز العصبى السطحى تكون **الجهاز العصبـى الذاتـى** –

اللاإرادى autonomic nervous system (ANS). وهذه الأعصاب تمد الجلد والأحشاء (القلب – الأوعية الدموية – القناة الهضمية – البنكرياس – الأدرينال – الكلية ..) ، وتمد كذلك العضلات الملساء فى الأوعية الدموية وتمد الغدد خارجية وداخلية الإفراز وكذلك العضلات القلبية .

ويقسم الجهاز العصبى الذاتى إلى : الجهاز العصبى **الباراسميثاوى** **parasympathetic N.S. (PSNS)** ، الجهاز العصبى **السميثاوى** **sympathetic N. S. (SNS)** (شكل ٨-٢) . وأعصاب كلا الجهازين تتكون من خلايا عصبية **قبل** العقد العصبية preganglionic neurons (Pre GN) – وخلايا عصبية **بعد** العقد العصبية postganglionic neurons (Post GN) . وفى كلا القسمين السمبثاوى والباراسمبثاوى تقع أجسام الخلايا قبل العقدية فى الحبل الشوكى وتتشابك عصبيا (synapse) مع الخلية العصبية الثانية بعد العقدية فى العقد العصبية المختلفة – وعند ذلك تتصل الخلايا العصبية بعد العقدية مباشرة مع الأعضاء المستجيبة للجهاز اللا إرادى . والنقل العصبى بين الخلايا العصبية قبل وبعد العقدية يتم عن طريق إفراز الأسيتيل كولين acetylcholine (ACh) من الخلايا العصبية قبل التشابك العصبى presynaptic . أما الناقل العصبى المفرز من الخلايا العصبية بعد العقدية فهو النورإينفرين (NE) فى الجهاز السمبثاوى والأسيتيل كولين **(ACh)** فى الجهاز الباراسمبثاوى .

وتنشأ الأعصاب الباراسمبثاوية من الأجزاء الجمجمية والعجزية (cranio - sacral) من العمود الشوكى – فى حين تنشأ الأعصاب السمبثاوية من الأجزاء الصدرية والقطنية (thoraco-lumbar) من الحبل الشوكى . وفى الجهاز الباراسمبثاوى فإن الألياف قبل العقد العصبية (Pre GN) طويلة جدا وتتشابك مع الخلايا العصبية بعد العقدية Post GN داخل عقد عصبية تقع فى الأعضاء المستجيبة للجهاز الذاتى . أما فى الجهاز السمبثاوى فإن الألياف قبل العقد العصبية تتشابك مع الخلايا العصبية بعد العقدية داخل عقد عصبية تقع بعيدا عن الأنسجة الهدف التى تتصل بها .

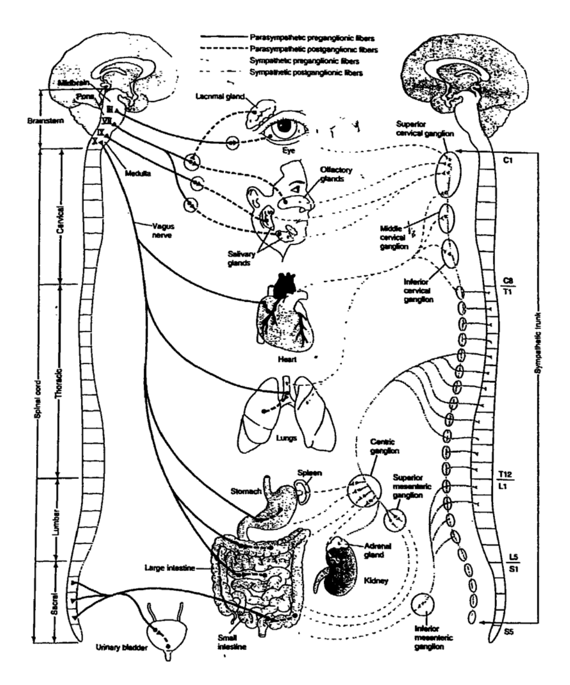
ويختص الجهاز الباراسمبثاوى بما يسمى بالعمليات الساكنة resting (vegetative) processes فى الجسم أى الحادثة أثناء راحة الحيوان . ومعظم آثاره تتعلق بالعمليات المختصة بحركة وهضم الغذاء فى القناة الهضمية – وكذلك بحركة

نواتج الميتابوليزم فى الجسم وكذلك تخزين هذه المواد فى أماكن التخزين الخاصة مثل الكبد والأنسجة الدهنية والعضلات . وعلى العكس فإن الجهاز العصبى السمبثاوى يهتم بالعمليات المختصة بالحالات الأكثر نشاطا فى الجسم – ويلعب دورا هاما تحت ظروف الضغوط stress . ويقوم الجهاز السمبثاوى عامة بتجهيز الجسم للكر والفر (fight or flight) – حيث يزيد قوة ومعدل نبض القلب وبالتالى يزيد ورود الدم فى المناطق النشطة مثل العضلات كذلك يزداد ورود الدم إلى المخ والشرايين التاجية .. فى حين يقل ورود الدم إلى الجلد والجهاز الهضمى والكلية وتثبط النشاطات العضلية والإفرازية فى القناة الهضمية .

ورغم أن الآثار الخاصة بكل من الأسيتيل كولين والنورإبنفرين تعتبر متضادة لكنها فى الحقيقة **مكملة لبعضها** : فمثلا النورإبنفرين يسبب انقباض القلب ودفع الدم إلى الأوعية الدموية ، فى حين أن الأسيتيل كولين يسبب انبساط القلب ليسمح له بالامتلاء بالدم . كذلك فإن حركة الغذاء خلال **القناة الهضمية** ينتج عن الحركة الدودية peristalsis – وهذه العملية تتضمن تبادل انقباض وانبساط الأجزاء المختلفة من القناة الهضمية . والانقباضات فى القناة الهضمية يتحكم فيها الأسيتيل كولين أما الإنبساطات فى القناة الهضمية فيتحكم فيها النورإبنفرين (أى أعمال عكسية فى الاتجاه لكنها متكاملة) .

نسيج الكرومافين فى الأدرينال

تتكون غدة الأدرينال فى عديد من الفقريات من نوعين من الخلايا مختلفين فى الأصل الجنينى – وتفرز هرمونات مختلفة فى التركيب : خلايا الكرومافين chromaffin cells مصدرها عصبى وتفرز كاتيكولات الأمين ؛ الخلايا المنتجة للإستيرويدات فى الأدرينال ومصدرها الميزوديرم (النسيج الوسطى) . وفى معظم الثدييات يحاط نسيج الكرومافين بقشرة أدرينال خارجية خلاياها منتجة للإستيرويدات – ولذا يسمى نسيج الكرومافين **بنخاع الأدرينال adrenal medulla** – لكن فى معظم الأنواع الغير ثديية لا يحاط نسيج الكرومافين بالقشرة ولذا لا يسمى نخاع الأدرينال . إسم أنسجة الكرومافين (chroma لون، affinity=affinis تجاذب) سببه أن هذه الأنسجة تتحول إلى اللون البنى عند تعرضها إلى عوامل مؤكسدة مثل ثانى كرومات البوتاسيوم الـ chromate .



شكل (٨ – ٢): أجزاء الجهاز العصبى الذاتى : السمبثاوى (الجانب الأيمن) والباراسمبثاوى (الأيسر).

وتتكون خلايا نخاع الأدرينال فى الإنسان من نوعين من الخلايا: خلايا مخزنة للابنفرين أى الأدرينالين (خلايا A) وخلايا مخزنة للنورإبنفرين أى النورأدرينالين

(خلايا N) . وتحتوى خلايا الكرومافين على حبيبات تتكون من : كاتيكولات الأمين – ATP – ليبيدات – وبروتينات تسمى كروموجوانين chromogranin . وتوجد بعض من أنسجة الكرومافين "خارج الأدرينال" فى صورة كتل قد تكون محاطة أو غير محاطة بكبسولة – وتوجد مبعثرة خلال الضفائر العصبية السمبثاوية البطنية فى جنين الإنسان . الكتل المحاطة بكبسولات هى الغالبة وهى مختلفة الحجم وتسمى بالأجسام جارة الأورطى (para – aortic bodies) وتقع أكبرها على الأورطى وتسمى أعضاء Zuckerkandl . وهذه المجموعات من خلايا الكرومافين تمثل خلايا عصبية **فشلت فى الهجرة إلى الأدرينال** خلال التطور الجنينى . وتضمر بعد الولادة .. لكن قد يظهر بها أورام أحيانا. كذلك قد تتكاثر هذه الأنسجة وتؤدى دورا وظيفيا فى حالة إزالة الأدرينال جراحيا أو عند إصابتها بمرض يسبب تلفها. وأنسجة "الكرومافين خارج الأدرينال" فى الجنين تحتوى على النورإبنفرين فقط .

ويختلف توزيع أنسجة الكرومافين والأنسجة الإستيرويدية فى الأدرينال بأختلاف النوع species. **فى الأسماك** : ينفصل نسيج الكرومافين تماما عن النسيج المنتج للإستيرويدات .. ويكون النورإبنفرين هو الكاتيول أمين الوحيد الناتج ؛ **فى الضفادع:** يتداخل النسيجان .. وتمثل كمية النورإبنفرين ٥٥ – ٧٠% من الكاتيول أمين ؛ **فى الفقريات العليا primates وبعض الثدييات** : يتداخل النسيجان بدرجة كبيرة .. ويتكون قليل جدا من النورإبنفرين ويصبح معظم إنتاج خلايا الكرومافين هو الإبنفرين (حوالى ٨٠ % من الكاتيول أمين فى الإنسان البالغ) . وسبب ذلك هو أن هرمونات قشرة الأدرينال المتداخلة تنشط معدل إضافة مجموعة الميثيل (CH_3) إلى النورإبنفرين لتحويله إلى الإبنفرين (تزيد نشاط إنزيم N-methyl transferase, (NMT .

تخليق أمينات الكاتيكول (CA)

تتطابق خطوات تخليق أمينات الكاتيول فى أنسجة الجهاز العصبى المركزى وفى الخلايا العصبية السمبثاوية (Post GN) وفى نخاع الأدرينال – لكن تختلف هذه الأنسجة فى الناتج النهائى الرئيسى (الدوبامين ، النورإبنفرين ، الإبنفرين) . ويتم تخليق أمينات الكاتيكول من الحمض الأمينى فينيل ألانين أو التيروسين tyrosine . وتحويل التيروسين إلى الإبنفرين يتضمن ٤ خطوات (**شكل ٨–٣**) :

١. إضافة مجموعة هيدروكسيل (OH) عند مكان (٣) فى الحلقة الفينولية.
٢. إزالة مجموعة كربوكسيل (COOH) فى السلسلة الجانبية.
٣. إضافة مجموعة هيدروكسيل (OH) إلى السلسلة الجانبية.
٤. إضافة مجموعة ميثيل (CH_3) عند مجموعة الأمين (N-methylation)

وينتقل الحمض الأمينى تيروسين إلى داخل الخلية حيث يتحول إلى الدوبا dihydroxyphenylalanine (**DOPA**) وذلك بواسطة إنزيم tyrosine hydroxylase – وهذا الإنزيم محدد للسرعة فى تخليق كاتيكولات الأمين . وينظم نشاط هذا الإنزيم عن طريق التثبيط بواسطة النواتج النهائية (end-product inhibition) وهى كاتيكولات الأمين فى السيتوبلازم . وعند تنشيط إفراز كاتيكولات الأمين من الخلية أى عندما يزال من الخلية (كما يحدث فى حالة الضغوط) يزداد نشاط هذا الإنزيم ويزيد تخليق كاتيكولات الأمين . يتبع ذلك إزالة مجموعة الكربوكسيل من الدوبا ليتحول إلى الدوبامين dopamine (**DA**) وذلك بواسطة إنزيم DOPA decarboxyalse .. وهذه هى الخطوة النهائية فى الجهاز العصبى المركزى.

بعد ذلك تضاف مجموعة هيدروكسيل إلى السلسلة الجانبية لتكوين النورإبنفرين norepinephrine (**NE**) وينشط ذلك إنزيم dopamine β-hydroxylase (DBH) ، وتتم هذه العملية (أى تحويل الدوبامين إلى النورإبنفرين) داخل حبيبة الكرومافين . بعد ذلك تضاف مجموعة ميثيل لتحويل النورإبنفرين إلى الإبنفرين epinephrine (**E**) وذلك بواسطة إنزيم N-methyl transferase (NMT) وتتم هذه العملية خارج حبيبة الكرومافين (فى السيتوبلازم) – ولا يوجد هذا الإنزيم إلا فى الخلايا التى تخلق الإبنفرين مثل نخاع الأدرينال فى معظم الثدييات وفى بعض الأماكن فى المخ.

النورإبنفرين عبارة عن أمين أولى ، والإبنفرين عبارة عن أمين ثانوى . وهذه الاختلافات فى التركيب لها علاقة باختلاف فاعلية هذين المركبين على المستقبلات الأدرينرجية adrenergic receptors (**AR**). وكما سبق يزداد نشاط إنزيم NMT بواسطة الكورتيزول والكورتيكوستيرون فى الأنواع التى تتجاور فيها قشرة الأدرينال مع نخاع الأدرينال (كما فى الفأر والإنسان) . وينخفض نشاط هذا الإنزيم فى الفئران

عند إزالة النخامية لكن يعود نشاطه عند إعطاء الجلوكوكورتيكويدات أو ACTH لهذه الفئران .

Phenylalanine

(1) Phenylalanine Hydroxylase

Tyrosine

(2) Tyrosine Hydroxylase

Dopa

(3) L-Aromatic Amino Acid Decarboxylase

Dopamine الدوبامين

(4) Dopamine β-Hydroxylase

Norepinephrine النورإبنفرين

(5) Phenylethanolamine N-Methyltransferase (PNMT)

Epinephrine الإبنفرين

شكل (٨ – ٣) : خطوات التخليق الحيوى لكاتيكولات الأمين.

إفراز وتمثيل كاتيكولات الأمين CA (s)

تخزن أمينات الكاتيكول فى خلايا نخاع الأدرينال وخلايا الجهاز العصبى السمبثاوى فى صورة حبيبات تحتوى أيضا على ATP وبروتين خاص

(الكروموجرانين chromogranin) وإنزيم DBH. ويقوم الأسيتيل كولين المحـــرر من الألياف قبل العقد العصبية (Pre GN) بتنبيه خلايا الكرومافين بنخاع الأدرينـــال والنهايات العصبية السمبثاوية مسببا "إزالة إستقطاب" الغشاء البلازمى مما يؤدى إلـــى تدفق أيونات الكالسيوم إلى داخل الخلايا. ويعتبر الكالسيوم والطاقـــة (فـــى صـــورة ATP) لازمين لتحرر أمينات الكاتيكول من خلايا نخاع الأدرينال عن طريق الطـــرد الخلوى .

نسبة الإبنفرين إلى النورإبنفرين المفرزة من خلايا نخـــاع الأدرينـــال تختلـــف باختلاف الأنواع . وفى الإنسان تبلغ نسبة الإبنفريـــن ٨٠ % والنورإبنفريـــن ٢٠ % من جملة الكاتيول أمين فى نخاع الأدرينال. القط يفرز كميات متساوية منهما، الأغنام والأبقار تفرز نحو ٦٥ – ٧٠ % إبنفرين والباقى نورإبنفرين ، أما الأرانب فغالبيـــة إفرازها إبنفرين . وتركيز الإبنفرين فى الدم متغير كثيرا ويتراوح بين صفـــر– ٠,٧ نانوجرام/ مل، ويزداد الإفراز بدرجة كبيرة عند حدوث الضغوط.

نصف العمر ($T_{½}$) البيولوجى لكاتيكولات الأمين فى الدم قصير ويتراوح بيـــن ½ – ٢ دقيقة، ويتم هدم هذه الهرمونات بواسطة إنزيم catecholamine – O – methyltransferase (COMT) الذى يوجد "بســـيتوبلازم" الخلايـــا المســـتجيبة (خلايا المخ والكبد والكلية)؛ وإنزيم monoamine oxidase (MAO) الذى يوجـــد فى سطح الغشاء الخارجى "للميتوكوندريا" فى خلايـــا نخـــاع الأدرينـــال والنـــهايات العصبية السمبثاوية. والنواتج النهائية لهدم أمينات الكاتيول هى normetanephrine, metanephrine, vanillymandelic acid (VMA) – وهذه تخرج فى البول فـــى صورة حرة أو مرتبطة مع الكبريتات أو حامض الجلوكيورونيك (**شكل ٨-٤**).

المستقبلات الكولينرجية والأدرينرجية

· الأعصاب الأدرينرجية (adrenergic nerves) تعبر عن نوع الأعصاب التـــى تفرز ناقل عصبى سمبثاوى مثـــل النورإبنفريـــن – أمـــا الأعصـــاب الكولينرجيـــة (cholinergic nerves) فتعبر عن تلك التى تفرز الأسيتيل كولين . وتستعمل هـــذه الإصطلاحات لتعبر عن المستقبلات التى عن طريقها تؤثر الناقلات العصبية المفـــرزة من الخلايا العصبية بعد العقدية فى الجهاز العصبى السمبثاوى (NE) وفى الجـــهاز

الباراسمبثاوى (ACh). وتقع هذه المستقبلات فى أغشية الخلايا المستجيبة (الموجودة بعد التشابك العصبى) مثل العضلات الملساء والغدد اللعابية.

Norepinephrine — MAO → 3,4-Dihydroxymandelic Acid ← MAO — Epinephrine

COMT ↓ COMT ↓ COMT ↓

Normetanephrine — MAO → 3-Methoxy-4-Hydroxymandelic Acid (Vanillymandelic Acid or VMA) ← MAO — Metanephrine

Normetanephrine Sulfate or Glucuronide

Metanephrine Sulfate or Glucuronide

شكل (٨-٤) : خطوات تمثيل كاتيكولات الأمين.

(١)المستقبلات الكولينرجية Cholinergic Receptors:

هى المستقبلات التى تستجيب للأسيتيل كولين (ACh) ومشابهات الأسيتيل كولين العديدة(ACh-analogs). وتوجد مادتين من أصل نباتى (وهما النيكوتين nicotine, والماسكرين muscarine) تنشط المستقبلات الكولينرجية. النيكوتين ينشط العضلات الهيكلية والخلايا العصبية بعد التشابك (Post GN) فى الجهاز العصبى الذاتى – فى حين أن الماسكرين تنشط الخلايا المستجيبة للجهاز العصبى الذاتى مثل العضلات الملساء. وعند تكوين أجسام مضادة ذاتيا (autoantibodies) ضد المستقبلات الكولينرجية فى العضلات الهيكلية ينتج تثبيط إستجابة العضلات الهيكلية للأسيتيل كولين (مرض الوهن العضلى myasthenia gravis).

(ب)المستقبلات الأدرينرجية Adrenergic Receptors (AR):

بدراسة أثر الأمينات السمبثاوية على انقباض وانبساط العضلات الملساء اكتشف نوعين من المستقبلات الأدرينرجية هما : α-AR , β-AR. وهذه المستقبلات تختلف فى حساسيتها (درجة إستجابتها) النسبية للأمينات السمبثاوية المختلفة.

إستجابة α-AR للمركبات المختلفة ترتب كالآتى:

(E) > (NE) > isoproterenol (ISO) (شكل ٨-٥)

إستجابة β-AR ترتب كالآتى:

[ISO] > (E) > (NE)

مستقبلات ألفا (α-AR) تساعد على إنقباض العضلات الملساء، فى حين أن مستقبلات بيتا (β-AR) تساعد على إنبساط العضلات الملساء. ولكتشف عدد من العقاقير التى "تنشط أو تعارض" استجابة AR لأمينات الكاتيكول.

Norepinephrine
النورإبنفرين

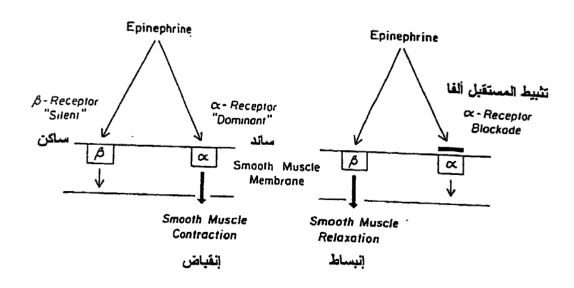
Epinephrine
(Adrenaline)
الإبنفرين

Isoproterenol
(Isoprenaline)
الأيزوبروتيرينول

شكل (٨-٥) : التركيب الجزيئى لبعض هرمونات كاتيكولات الأمين.

يوضح شكل (٨-٦) أنه "عند تنشيط α-AR" فى بعض العضلات الملساء يحدث لها إنبساط (بدلا من انقباض) عند المعاملة بالإبنفرين . وهذا الإنعكاس لأثر الإبنفرين (E-reversal) يحدث عند المعاملة ببعض القلويات alkaloids. وتم كذلك إكتشاف مركب يمنع أثر تنشيط β-AR فى انبساط العضلات الملساء. يفسر ذلك كالآتى: الإبنفرين ينشط كلا من α-AR و β-AR .. لكن أثر الهرمون على α-AR يسود

على أثره على β-AR ويحدث انقباض . لكن عند تثبيط α-AR يظهر الاستجابة لـــ β-AR الساكن (silent β-AR) ويحدث إنبســـاط . ونظريـــة المســـتقبل المـــزدوج (dual receptor) هذه تفسر الآثار المتعارضة لأمينات الكاتيكول علـــى الأنســـجة المستجيبة لها.



شكل(٨-٦):إنعكاس أثر هرمون الإبنفرين (E-reversal) عند تثبيط المســـتقبلات الأدرينرجية (α).

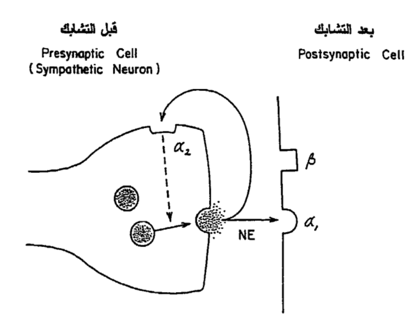
١.**مستقبلات الدوبامين Dopamine Receptors** : توجد مســـتقبلات الدوبامين أساسا فى المخ لتسهيل العديد من الوظائف. ويوجد منها نوعـــان أو أكـــثر وذلك تبعا لدرجة إنجذابها للدوبامين وكذلك تبعا لدرجة التضـــاد بواســـطة العقـــاقير. ومستقبلات الدوبامين خارج المخ توجد أساسا فى الغدة النخامية وذلك لتنظيم إفـــراز هرمونات البرولاكتين والميلانوتروبين α-MSH .. ويقـــوم الدوبـــامين الآتـــى مـــن الهيبوثالامس بتثبيط إفراز هذين الهرمونين.

٢.**المستقبلات الأدرينرجيـــة -α (α-Adrenergic Receptors) :**

يوجد منها عدة أنواع (شكل ٨-٧).

α_1-AR يتوسط إستجابة العضلات الملساء المحيطة بالأوعية الدموية ليسبب إنقباض الأوعية .

α_2-AR يوجد عند كل التشابكات العصبية التى يفرز عندها النورايبنفرين . ويتوسط التثبيط الذاتى (autoinhibition) للنورإبنفرن عن طريق تغذية رجعية سالبة.



شكل (٨ – ٧): أماكن تأثير المستقبلات الأدرينرجية α_2,α_1.

٣. المستقبلات الأدرينرجية – β (β-Adrenergic Receptors):

يوجد منها نوعان على الأقل:

. β_1-AR يتوسط تحلل النسيج الدهنى، وإنقباض عضلة القلب. وترتيب فاعلية بعض المؤديات على هذا المستقبل هو : (ISO >> E $\cong$ NE).

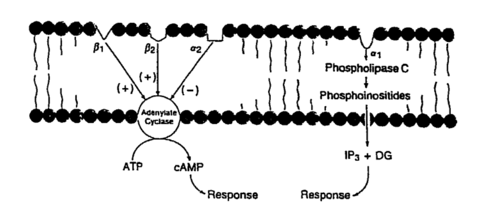
β_2-AR يتوسط إستجابة إتساع الشعيبات الهوائية، وانخفاض الضغط فى الأوعية الدموية. وترتيب فاعلية بعض المؤديات هو: (ISO>E>>NE).

والفروق الرئيسية بين β_1-AR و β_2-AR هو حساسيتها لـ NE. حيث أن β_1-AR يستجيب لكل من الإبنفرين الموجود فى الدم وكذلك للنورإبنفرين المفرز من

نهايات الأعصاب السمبثاوية. أما β_2-AR فيستجيب فقط للابنفرين وليس النورإبنفرين . أى أن β_2-AR هو مستقبل هرمونى، فى حين أن β_1-AR هو مستقبل عصبى.

يوجد كذلك β_3-AR وتم عزل جين فى الإنسان يخلق هذا المستقبل. وعند نقل هذا الجين إلى بعض الخلايا يشجع تراكم cyclic AMP بها عند تعرض الخلايا لأمينات الكاتيكول.

ويبين (شكل ٨-٨) أن مستقبلات β_1 و β_2 تنشط إنزيم الأدينيل سيكلاز فى حين أن مستقبلات (α_2) تثبط نشاط الإنزيم – وتحدث الإستجابة عن طريق التغيرات فى تركيز cyclic AMP داخل الخلية. مستقبلات (α_1) تنشط إنزيم فوسفوليباز (C) phospholipase C وتنشط تحلل phosphoinositides فى غشاء الخلية – وتحدث الإستجابة عن طريق زيادة تدفق الكالسيوم إلى داخل الخلية.



شكل (٨ – ٨): آليات عمل الأنواع المختلفة من المستقبلات الأدرينرجية على توصيل الإشارة.

تأثير الهرمونات على المستقبلات الأدرينرجية

١. هرمونات الغدد الجنسية الإستيرويدية: تؤثر هذه الهرمونات الإستيرويدية على النشاط السمبثاوى عن طريق تعديل (modulation) إستجابة

المستقبلات الأدرينرجية (AR) لأمينات الكاتيكول . فإستجابة قناة المبيض أو الرحم يتغير من الإنقباض إلى الإنبساط تبعا لتركيز الهرمونات الجنسية الموجودة. ففي الرحم يحدث **الإنقباض** (عن طريق β-AR) عند زيادة تركيز الإستروجين – لكن يسود **الإنبساط** (عن طريق β-AR) فى فترة الحمل .. أو عند التحضين فى وجود البروجسترون.

٢. **هرمونات الأدرينال الإستيرويدية:** إستجابة الكبد لأمينات الكاتيكول في تنشيط عمليات تحلل الجليكوجين وعملية gluconeogenesis تنقص بدرجة كبيرة عند إزالة الأدرينال فى الفأر (أى عند فقد هرمونات القشرة). كذلك إستجابة النسيج الدهنى للإبنفرين فى تحلل الدهون معمليا يقل فى أنسجة أخذت من حيوانات أزيل منها الأدرينال.

٣. **هرمونات الدرقية:** يزداد نشاط الجهاز العصبى السمبثاوى ونخاع الأدرينال فى حالة زيادة نشاط الغدة الدرقية. وتؤثر هرمونات الدرقية عن طريق: زيادة عدد مستقبلات β-AR فى العضلات القلبية والأوعية الدموية؛ تثبيط نشاط إنزيم MAO وبذا يقل هدم أمينات الكاتيكول .

الوظائف البيولوجية لأمينات الكاتيكول (CAs)

دور الجهاز السمبثاوى ونخاع الأدرينال هو المحافظة على ثبات البيئة الداخلية فى الجسم. فنقص ضغط الدم ونقص جلوكوز الدم أو عدم توفر الأكسجين يؤدى إلى زيادة كبيرة فى نشاط الجهاز السمبثاوى ونخاع الأدرينال وبالتالى زيادة أمينات الكاتيكول فى الدم – وينشطا كذلك عند "توقع أحداث" تؤثر عكسيا على الفرد. **الضغوط stress** إصطلاح يستعمل عامة ليشير إلى حالة ناتجة عن ظروف مصدرها داخلى أو خارجي سواء حقيقية أو وهمية (قلق خوف) والتى تؤثر على الإتزان الداخلى. وتشير كذلك إلى أى حالة تؤدى إلى رفع مستوى كاتيكولات الأمين فى البلازما إستجابة لتنبيهات داخلية أو خارجية. وفى الإنسان يرتفع مستوى النورإينفرين والإبنفرين فى الدم فورا: عند الوقوف – خلال المجهود الجسمانى – أثناء وبعد العمليات الجراحية – وعند إنخفاض مستوى جلوكوز الدم عن الطبيعى. ويفرز النورإينفرين من الخلايا العصبية السمبثاوية لتوفير تنظيم ذاتى محلى– فى حين يفرز

الإبنفرين من الأدرينال فى الدم ويوفر تنبيه إضافى للأعضاء المستجيبة للجهاز العصبى الذاتى.

وتتصل أمينات الكاتيكول مع خلاياها المستجيبة عن طريق مستقبلات – لذا فإن توزيع وطبيعة هذه **المستقبلات الأدرينرجية (AR)** تحدد نوع الإستجابة الناتجة. ووجود النوع المناسب من المستقبلات الأدرينرجية فى الأنسجة يوفر الإستجابة المناسبة تحت ظروف الضغوط. ويمكن توقع طبيعة الإستجابة تبعا لنوع المستقبلات الأدرينرجية التى تميز نسيج معين – **وهناك قواعد عامة:**

١. الخلايا المستجيبة للجهاز العصبى الذاتى قد تحتوى على (β-AR,α-AR) أو على (β-AR) فقط – بالإضافة إلى المستقبلات الكولينرجية (لا توجد أنسجة تحتوى فقط على α-AR).

٢. عند وجود α-AR فإنها تسود على (تخفى أثر) β-AR.

٣. ينظم **انقباض** العضلات الملساء (باستثناء عضلات الأمعاء) عن طريق α-AR، فى حين ينظم **الانبساط** (باستثناء عضلة القلب) عن طريق تنشيط β-AR. وعندما تقوم β-AR بتنظيم الإنبساط فى العضلات الملساء تقوم المستقبلات الكولينرجية (الأسيتيل كولين) بتنظيم الإنقباض – أما عندما تقوم α-AR بتنظيم الإنقباض فىالعضلات الملساء تقوم المستقبلات الكولينرجية عادة بتنظيم الإنبساط.

٤. β-AR عموما منشطة **لإفراز الخلايا** فى حين أن α-AR عموما (باستثناءات قليلة) مثبطة لإفراز الخلايا. β-AR تتوسط زيادة تركيز **cyclic AMP** داخل الخلايا فى حين أن α-AR تتوسط نقص تركيز cyclic AMP. تنشيط β-AR ينتج عنه **تحلل الدهون** فى الخلايا الدهنية أما تنشيط α-AR فينتج عنه تخزين الدهون.

١. التمثيل الغذائى Metabolism:

(أ) تمثيل الكربوهيدرات: تحت ظروف الضغوط توجد حاجة لزيادة جلوكوز الدم لتوفير الطاقة فى أنسجة هامة مثل المخ والقلب والعضلات الهيكلية. ويوجد الجليكوجين كصورة مخزنة للجلوكوز فى "الكبد" ويقوم الإبنفرين بتنشيط تحلل جليكوجين الكبد وتحرر الجلوكوز وذلك عن طريق تأثيره على مستقبلات β. وتوفر

"العضلات الهيكلية" مصدر كلى أكبر من الجليكوجين .. وعند تنشيط مستقبلات بيتا في العضلات يتحول الجليكوجين (عن طريق تحلل الجلوكوز glycolysis) إلى حامض اللاكتيك وذلك لغياب إنزيم جلوكوز – ٦ – فوسفاتيز glucose-6-phosphatase (G-6-Pase) فى العضلات. ويذهب حامض اللاكتيك إلى الكبد ويتحول إلى جلوكوز عن طريق عملية gluconeogenesis التى تنشط بواسطة الإبنفرين.

كذلك فإن كاتيكولات الأمين تثبط إفراز **الإنسولين** عن طريق مستقبلات ألفا α-AR فى خلايا البنكرياس وتنشط إفراز **الجلوكاجون** عن طريق أثرها على مستقبلات بيتا β-AR فى خلايا البنكرياس. لذا فتحت ظروف الضغوط يؤدى إرتفاع مستوى الإبنفرين فى الدم إلى تنشيط العمليات الفسيولوجية العديدة التى تزيد مستوى جلوكوز الدم.

(ب) تمثيل الدهون: تحتوى خلايا النسيج الدهنى على مستقبلات β والتى تستجيب لأمينات الكاتيكول بتنشيط تحلل الدهون lipolysis. فيعمل هرمون الإبنفرين على تنشيط إنزيم الأدينيل سيكلاز وزيادة تكوين cyclic AMP – وبالتالى تنشيط إنزيم ليبيز حساس للهرمون (وهو triglyceride lipase) والذى يحول الدهون إلى أحماض دهنية حرة وجليسرول. الأحماض الدهنية الحرة المحررة إلى الدم تستهلك مباشرة بواسطة أنسجة معينة (مثل العضلات القلبية) كمصدر للطاقة أى توفر إستهلاك الجلوكوز – أو قد تستخدم فى الكبد لتكوين الجلوكوز (من الجليسرول).

بعض الأشخاص النحيفة (lean) لا يزيد وزنهم حتى عند الإفراط فى تناول الطعام. كذلك أشارت بعض الدراسات إلى وجود إختلال ميتابوليزمى فى الشخص البدين (obese) – أى إستعداد وراثى لزيادة كفاءة تحويل الغذاء إلى دهون فى الجسم. وتهتم دراسات مقاومة السمنة بالبحث عن عقاقير تسبب رفع معدل التمثيل الأساسى BMR (أى عقاقير مولدة للحرارة thermogenic). وإستخدام هذه العقاقير فى علاج السمنة توجه إلى البحث عن منشطات للجهاز العصبى السمبثاوى (SNS) الذى يلعب دورا هاما فى تنظيم توليد الحرارة نتيجة تناول الغذاء .. وأى خلل فى القيام بوظيفته قد يؤدى إلى البدانة.

(جـ) تمثيل البروتين: يعمل الإبنفرين عن طريق β-AR و cyclic AMP بإنقاص تحرر الأحماض الأمينية (أى نقص تحلل البروتين) من العضلات الهيكلية.

٢. توليد الحرارة Thermogenesis:

يلعب الجهاز العصبى السمبثاوى دورا كبيرا فى تنظيم إستجابة الثدييات بتوليد الحرارة عند التعرض للبرد وبعد تناول الغذاء. الصيام والتغذية تحدث تغيرات فى نشاط الجهاز السمبثاوى ونخاع الأدرينال: ففى الفئران يعمل الصيام على تثبيط الجهاز العصبى السمباوى فى حين يعمل الإفراط فى تناول الغذاء على تنشيطه. تثبيط الجهاز العصبى السمبثاوى أثناء الصيام يوفر الطاقة عن طريق إنقاص الميتابوليزم وإنتاج الحرارة – فى حين أن زيادة نشاط الجهاز العصبى السمبثاوى أثناء التغذية يساعد على التخلص من الطاقة الزائدة. وتنشيط إنتاج الحرارة عن طريق الميتابوليزم تحدث بواسطة أثر أمينات الكاتيكول على مستقبلات β (β-AR) فى النسيج الدهنى البنى brown adipose tissue (**BAT**).

٣. الجهاز الدورى Cardiovascular System:

يعمل الإبنفرين على زيادة قوة ومعدل ضربات القلب عن طريق تنشيط مستقبلات بيتا (β-AR) فى العضلة القلبية كما يحدث فى حالة الخوف. وهذا هو المثال الوحيد المعروف الذى تتوسط فيه مستقبلات بيتا انقباض العضلات. ومن الناحية الفسيولوجية فإن زيادة ضخ الدم من القلب مرغوب فيه فى حالة الضغوط. التوزيع الخاص للمستقبلات الأدرينرجية فى العضلات الملساء المحيطة بالأوعية الدموية يوفر آلية لتحويل الدم وتوزيعه على أجزاء الجسم المختلفة فى فترة الضغوط. فمثلا يحول الدم "بعيدا عن" الجلد – الأغشية المخاطية – الأنسجة الضامة – الكلية .. وهذه تحتوى عضلات أوعيتها الدموية على مسقبلات ألفا α-AR (أى تنقبض). وبالعكس فإن العضلات الملساء فى الشرايين التاجية وكذلك فى العضلات الهيكلية تحتوى على مستقبلات بيتا **β-AR** فقط .. حيث أن وجود α-AR السائدة ينقص ورود الدم لهذه الأعضاء الحيوية عند زيادة نشاطها.

ونقص ورود الدم إلى الكلية ينقص إزالة الجلوكوز (glucose clearance) من الدورة الدموية. كذلك تنقبض **محفظة الطحال** (spleen capsule) بواسطة كاتيكولات الأمين وذلك لاحتوائها على α-AR .. وينتج عن ذلك زيادة الكرات الحمراء فى الدم وهذا يساعد على كفاءة الدم فى حمل الأكسجين من الرئتين. كذلك

يسبب الإبنفرين زيادة التصاق الصفائح الدموية عن طريق التأثير على β-AR فـــى الصفائح – وبذا ينقص الوقت اللازم للتجلط.

وفى العضلات الملساء التى تسيطر فيها مستقبلات ألفا علـــى الإنقبـاض يقــوم الجهاز الباراسمبثاوى عن طريق إفراز الأسيتيل كولين بإحداث الإنبساط (هذا يحــدث كذلك عند إنقباض العضلات القلبية). وعندما تنظم مستقبلات بيتا إنبساط العضـــلات الملساء يقوم الأسيتيل كولين بتنظيم إنقباض هذه العضلات.

٤. الجهاز التنفسى:

تنبسط العضلات الملساء فى الشعيبات الرئويـــة bronchi (التـى يوجـد بـــها مستقبلات بيتا فقط) تحت تأثير أمينات الكاتيكول. وإنبساط هــذه العضـــلات يســبب إتساع الممرات الهوائية فى الشعيبات وبالتالى يزداد مرور الهواء المحتـــوى علـــى الأكسجين وزيادة تبادل الغازات فى الرئتين تحت ظروف زيادة المجهود.

٥. مقاومة الضغوط Stress Resistance :

الخلايا العصبية السمبثاوية بعد العقدة العصبية (Post GN) وكذلك خلايا نخـــاع الأدرينال تتصل بها مباشرة خلايا عصبية كولينرجية. الأسيتيل كولين المحرر مـــن الأعصاب الكولينرجية يرتبط مع المستقبلات الكولينرجية الموجــودة علـــى الخلايــا المستجيبة ويؤدى إلى طرد (exocytosis) الحويصلات المحتوية على كـــاتيكولات الأمين وذلك عند التشابك العصبى بين الخلايا العصبية السمبثاوية والخلايا المستجيبة لها .. أو (فى حالة الإبنفرين) إفرازها مباشرة فى الدم.

وتنظم إنزيمات نخاع الأدرينال تحت ظروف الضغوط بواسطة وسائل عصبيـــة أوهرمونية. التنظيمـــات العصبيـــة تنشـــط إنزيمـــات tyrosine hydroxylase ، dopamine β-OH ase (DBH) .. أما التنظيمات الهرمونية فتنشـــط إنزيـــم N-methyl transferase (NMT) . فمثلا عند قطع الإتصـــال العصبـــى مـــع غـــدة الأدرينال يمنع زيادة نشاط tyrosine hydroxylase و DBH عند حدوث الضغوط – فى حين أن إنزيم NMT يستمر نشاطه.

وتحدث بالجسم إستجابات مختلفة تبعا لإختلاف أنواع الضغوط: (أ) ففى حالة الضغوط العامة الشديدة مثل إنخفاض سكر الدم – نقص الأكسجين – النزيف hemorrhage – إنهيار الدورة الدموية – وحالات الكر والفر (fight/flight) .. هذه تسبب تنشيط عام "فى الجهاز السمبثاوى ونخاع الأدرينال" وينتج عنه تنشيط القلب – إنقباض الأوعية الدموية فى الجلد والكلية والأحشاء – والمحافظة على ورود الدم فى العضلات الهيكلية. (ب) أما فى حالات (الوقوف – المجهود الجسمانى – تغير درجة الحرارة المحيطة – تناول الغذاء – وإجراء عمليات تحتاج إلى الإنتباه) .. فهذه تنشط "الجهاز السمبثاوى" وتسبب إعادة توزيع الدم أو تغيرات فى نشاط الغدد. وفى كل هذه الحالات ينسق نشاط الجهاز السمبثاوى ونخاع الأدرينال مع : الجهاز العصبى الباراسمبثاوى .. ومحور النخامية وقشرة الأدرينال .. ومع العديد من الببتيدات العصبية.

الخلل فى وظائف نخاع الأدرينال

نخاع الأدرينال غير ضرورى للحياةحيث يقوم الجهاز العصبى السمبثاوى ببعض أدواره . لذا فليس هناك حالات مرضية ناجمة عن نقص نشاط نخاع الأدرينال. وتستعمل المركبات المضادة للمستقبلات الأدرينرجية فى العلاج الدوائى لبعض إختلالات الجهاز الدورى .. مثل زيادة ضغط الدم – عدم تدفق الدم فى الشرايين – عدم إتساق النبض. ويمكن تخفيض هذه الأعراض بسرعة بإستعمال هذه المركبات بدون ظهور أعراض جانبية (side effects). وتجرى تجارب لتطوير عقاقير متخصصة (مؤدية أو مضادة) تبعا للأنواع المختلفة من المستقبلات الأدرينرجية.

١. **أورام نخاع الأدرينال:** قد تحدث أورام فى بداية العمر فى نخاع الأدرينال والجهاز السمبثاوى. ورغم أن معظم هذه الأورام غير خبيثة (benign) فإنها تسبب خطورة على الحياة. بعض هذه الأورام تحتوى على إينفرين فقط .. وبعضها يحتوى نورإبنفرين فقط .. وبعضها يحتوى على إبنفرين ونورإبنفرين . وتميز هذه الأورام بزيادة كبيرة فى إفراز كاتيكولات الأمين وينتج عنها : زيادة شديدة فى ضغط الدم – زيادة معدل التمثيل القاعدى BMR – زيادة إستهلاك الأكسجين – فقد الوزن – إضطراب عقلى psycosis – وزيادة معدل التنفس. وتستعمل فى العلاج مركبات

(مثل α-CH_3 tyrosine) التى تثبط نشاط إنزيم tyrosine OH ase عـــن طريـــق تثبيط تنافسى .

٢. المستقبلات الأدرينرجية ومرض الربو: من الممكـــن تفسـير أسـباب وأعراض الخلل الفسيولوجى فى مرض الربو على أساس **نقص وظائف مســتقبلات بيتا β-AR** فى الرئتين. وتشير النتائج إلى أن نقص وظائف مستقبلات بيتا يتضمـــن نقص عدد المستقبلات وعدم الإرتباط بالمستقبل. كذلك تزداد شدة أعـــراض الربـــو بواسطة مضادات β-AR. وهذا يشير إلى أهمية β-AR(s) النشطة فى الحفاظ علـــى وجود ممرات هوائية كافية فى الرئتين.

٣. علاقة المستقبلات الأدرينرجية فى الخلايا الدهنية بأمراض القلـب:

تلعب المستقبلات الأدرينرجية أدوارا هامة فى تمثيل وتخليـــق وتحلـل الدهـون .. فتنشيط مستقبلات ألفا **α-AR** ينتج عنه تخزين الدهون فى حين أن تنشيط مســتقبلات بيتا ينتج عنه هدم الدهون فى الخلايا. والتوزيع النسبى للمستقبلات الأدرينرجية يحـدد الإختلاف فى توزيع الدهن فى جسم الإنسان تبعا للجنس (gender). والإختلاف فـى توزيع مستقبلات ألفا تبعا للجنس قد يفسر جزئيا إتجاه جسم الذكر فى أن يشبه التفاحة بدلا من الكمثرى كما فى حالة الأنثى. وشكل الجسم الأنثـــوى لـه علاقـة بزيـادة مستقبلات ألفا (α-AR) وبالتالى زيادة عدد وحجم خلايا الدهن فى الأمـــاكن أسـفل الخصر hips, thighs, buttocks (أى **خارج الجسم**) – فى حين أن الذكـــر يتمـيز بزيادة عدد مستقبلات ألفا فى النسيج الدهنى فى البطن (**أى داخل الجسم**).

أثبتت الدراسات وجود علاقة بين توزيع الدهون فى أجزاء الجسم المختلفة وبيـن القابلية لأمراض السكر – إرتفاع ضغط الدم – السكتة القلبية stroke – عدم تدفـــق الدم فى الشرايين – والموت المبكر. فعند المقارنة بين أفراد من الجنسين عند درجـة متماثلة من السمنة (ترسيب الدهون): نجد أن الذكور الذى يترسب غالبيـــة الدهـون عندهم فى الجزء الأعلى من الجسم (أى حول الأعضاء الحيوية فى الجســم) توجـد عندهم معدلات أعلى من هذه الأمراض – فى حين أن الإناث يترسب الدهن عندهـن أساسا فى الأجزاء السفلى من الجسم (التوزيع الأنثوى) ويقل عندهن معـــدلات هـذه الأمراض عنها فى الذكور.

وهذا الإختلاف فى توزيع الدهون له أهمية فسيولوجية واضحة – فالإناث تحتاج إلى تخزين الدهن فى جسمها فى حالات عديدة منها: **الحمل** لتوفير الطاقة اللازمة لنمو الجنين؛ **الرضاعة** .. عند أقصى إنتاج من اللبن قد تفرز الأم حوالى ١,٥ لتر من اللبن يوميا (٣.٣ % دهن). وفى حالة عدم كفاية الطاقة فى الغذاء قد تفقد الأم من جسمها إلى اللبن حوالى ٥٠ جم من الدهن يوميا (أى ٥ كجم فى حوالى ٣ شهور) .

وهذا يوضح أن الأنثى أقوى فسيولوجيا عن الذكر فى مقدرتها على تخزين الدهون فى جسمها لتحمل أعباء فسيولوجية إضافية بدون أضرار صحية كبيرة.

□ □ □

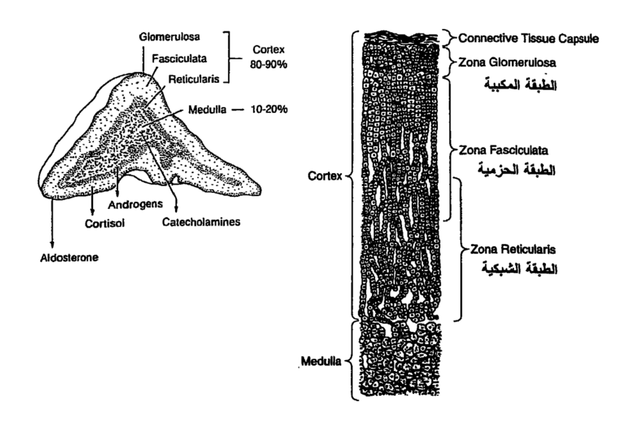
قشرة الغدة الجاركلوية (قشرة الأدرينال)

The Adrenal Cortex

قشرة الأدرينال تمثل نحو ٨٠–٩٠% من وزن الغدة (والنخاع ١٠–٢٠%) – وتوجد علاقة دموية وثيقة بين نسيجى القشرة والنخاع تجعل النواتج المفرزة من القشرة تخترق النخاع عن طريق شبكة دموية بابية. وبجانب ذلك يوجد فى وريد الأدرينال المركزى صمامات تغير معدل ورود الدم المتدفق من قشرة الأدرينال. وكما سبق فإن تخليق الإبنفرين فى كرومافين الأدرينال يعتمد على هرمونات الأدرينال الإستيرويدية. كذلك فإن نسيج الكرومافين له المقدرة على تحويل الهرمونات الإستيرويدية الوسيطة التى تمر خلال النخاع إلى جلوكوكورتيكويدات glucocorticoids (GI) نشطة. والإرتباط التشريحى والعلاقة الوظيفية الوثيقة بين القشرة والنخاع تشير إلى أن هذين النسيجين (ولو أنهما من مصادر جنينية مختلفة) تكون وحدة وظيفية متكاملة .. على الأقل فى الفقريات العليا. وهذه العلاقة لها أهمية خاصة فى التكيف تحت ظروف الضغوط حيث تزداد الحاجة لكل من هرمونات الإبنفرين والجلوكوكورتيكويدات .

ويتكون نسيج قشرة الأدرينال من ثلاث طبقات تختلف مورفولوجيا ووظيفيا (شكل ٨–٩):

١. طبقة خارجية رقيقة تسمى الطبقة المكببة (.z.g) zona glomerulosa.
٢. طبقة فى الوسط أكثر سمكا تسمى الطبقة الحزمية (.z.f) zona fasiculata
٣. طبقة داخلية متوسطة السمك تسمى الطبقة الشبكية(.z.r) zona reticularis



شكل (٨-٩) : التركيب الهستولوجى لقشرة الأدرينال.

الطبقة المكببة (z.g.) تمثل حوالى ٥-١٠% من حجم القشرة ؛ الطبقة الحزمية (z.f.) تمثل حوالى ٧٥% من حجم القشرة وتحتوى على كمية كبيرة من حامض الإسكوربيك ؛ الطبقة الشبكية (z.r.) تمثل حوالى ١٥-٢٠% من القشرة. وتمتلئ الخلايا بحبيبات دهنية تسمى liposomes تحتوى على الكولسترول cholesterol وهى المادة الأولية لتخليق الإستيرويدات. وتحتوى هذه الخلايا المنتجة للإستيرويدات (كما فى الغدد الجنسية أيضا) على عدد كبير من الميتوكوندريا وعلى شبكة إندوبلازمية ملساء كثيفة. وترتب خلايا القشرة فى صورة أحبال (cords) تمتد من النخاع إلى محفظة الأدرينال (capsule) المحيطة بالغدة. ويحيط بهذه الأحبال شبكة من الأوعية الدموية توفر سهولة مرور الإستيرويدات إلى الدم.

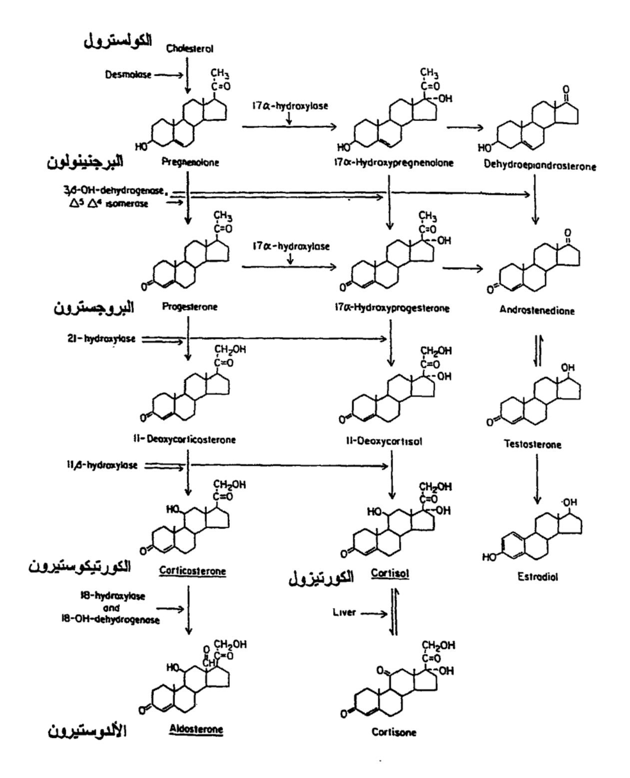
وتوجد فى جنين الإنسان منطقة خاصة فى قشرة الأدرينال تقــع بيــن القشــرة المستديمة والنخاع (تسمى قشرة الأدرينال الجنينية). وهى تزيد فى الحجم عن حجــم الكلية– وتضمر خلال الشهر الأخير من الحمل حتى تصل إلى أقل مــن ١٠/١ حجــم الكلية. وفى الفأر تحتوى القشرة على منطقة ملاصقــة للنخــاع juxtamedullary zone تتغير فى الشكل تبعا للعمروالجنس وتسمى**X-Zone** .. وتضمر هذه المنطقــة فى الذكر عند البلوغ تحت تأثير الأندروجينات وفى الأنثى عند بدايــة الحمــل الأول (ولا تختفى فى أنثى الفئران الغير ملقحة).

كيمياء وتخليق هرمونات قشرة الأدرينال

تفرز قشرة الأدرينال مجموعة كبيرة من المركبات الإستيرويدية يصل عددهــا إلى حوالى ٥٠ مركب إستيرويدى – ثمانية فقط من هذه المركبات لها نشاط بيولوجى أهمها ثلاثة وهــى الكورتــيزول cortisol، الكورتيكوســتيرون corticosterone، والألدوستيرون aldosterone . المادة الأولية لتخليق الهرمونات الإستيرويدية هــى الكولستيرول cholesterol ويتكون من ٢٧ ذرة كربون (27-C). وأول خطوة فــى التخليق تتضمن فصل ٦ ذرات النهائية فى السلسلة الجانبية للكولستيرول وينتج عــن ذلك تكوين البرجنينولون pregnenolone. وتحتاج هذه العملية إلى إنزيمــات فــى الميتوكوندريا تسمى **desmolase system** لإزالة السلسلة الجانبية. وتحدث بعد ذلك عدة خطوات ينتج عنها تكوين مركبات وسطية تــؤدى فــى النهايــة إلــى تكويــن الهرمونات الإستيرويدية المميزة للأنواع المختلفة (**شكل ٨–١٠**). وتنقسم هرمــونات قشــرة الأدرينــال إلــى ثلاثــة مجموعــات تبعــا لآثارهــا الرئيســية وهــى: الجلوكوكورتيكويــدات(GI) glucocorticoids ؛ الكورتيكويــــدات المعدنيـــة mineralocorticoids **(Mnr)** ؛ الأندروجينات androgens . وفى الإنسان فــإن الكورتيزول هو (GI) الرئيسى، والألدوستيرون هو (Mnr) الرئيسى.

كل الهرمونات الإستيرويدية تحتوى على نواة إســتيرويدية steroid nucleus (**شكل ٨–١١**).

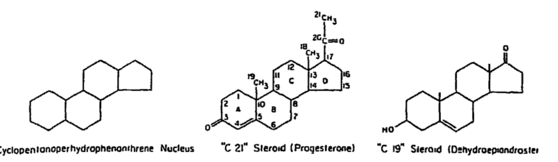
إستيرويدات تحتــوى علــى ٢١ ذرة كربــون (21-C steroids) : مــن أمثلتــها الألدوستيرون والكورتيزول (وكذلك البروجسترون).



شكل (٨-١٠):خطوات التخليق الحيوى لهرمونات الأدرينال الإستيرويدية.

إستروويدات تحتوى علـــى ١٩ ذرة كربـــون (19-C steroids) : ومـــن أمثلتـــها الأندروجينات (التستسترون والأندروسيتديون androstenedione) .

إسترويدات تحتوى على١٨ ذرة كربون (18-C steroids): الإستراديولestradiol (وينتج من التستسترون) – ولا ينتج فى قشرة الأدرينال إلا بكميات قليلة جدا.



شكل (٨ – ١١) : تسمية وطريقة ترقيم ذرات بعض الهرمونات الإستيرويدية.

الأندروجينات التى يوجد بها مجموعة كيتونية keto group عند ذرة الكربـــون رقم ١٧ (C-17) تسمى ١٧-كيتوســـتيرويد (17-ketosteroids). والإســـتيرويدات المكونة من ٢١ ذرة كربون (C-21) التى تحتوى على مجموعة هيدروكسـيل (OH) عند C-17 تسمى ١٧-هيدروكســـى ســـتيرويد 17-hyroxysteroids [17-(OH) steroids]. والنشاط الحيوى لهرمونات الأدرينال الإستيرويدية يتطلب: وجود رابطة زوجية (double bond) بين (C-4,5)؛ وجود رابطة كيتونية عند C-3 (فى الحلقـة A)، وعند C-20. الدكساميثازون dexamethasone هى جلوكوكورتيكويد مخلق له نشاط جلوكوكورتيكويد فعال ونشاط قليل من الكورتيكويد المعدنى (Mnr).

ويتحول الكوليسترول إلى برجنينولون **pregnenolone** فـــى الميتوكوندريـــا. وهذا المركب الناتج يذهب إلى الشبكة الإندوبلازمية الملســـاء smooth ER حيـــث تنتقل الرابطة الزوجية من ذرة الكربون الخامسة إلى ذرة الكربون الرابعة ، وكذلـــك حيث تتأكسد مجموعة (OH) عند ذرة الكربون الثالثة إلى مجموعـــة كيتـــون keto

group. وتتم هذه التغيرات بواسطة إنزيم أيزوميريز **isomerase** وكذلك بواسطة إنزيم ديهيدروجيناز **3β-OH-dehydrogenase** لتكوين البروجسترون **progesterone**. بقية الخطوات في تخليق الكورتيكويدات تتضمن إضافة مجموعات (OH) عند أماكن (١١، ١٧، ٢١) بواسطة إنزيمات الهدركسلة hydroxylases(OH ases).وعملية الهدركسلة تتضمن أكسدة حيوية وتحدث عندما تضاف ذرة أكسجين بين ذرة الكربون وذرة الهيدروجين فى نواة الإستيرويد – وهذه تتطلب وجود NADPH وجزئ أكسجين وإنزيمات خاصة (OH ases). والخطوات التى تؤدى إلى تخليق الألدوستيرون **aldosterone** تتضمن إضافة مجموعة (OH) عندC-18 يتبعه إزالة (H) بواسطة إنزيم ديهيدروجينيز dehydrogenase مما ينتج عنه تكوين مجموعة ألدهيد **aldehyde** عند ذرة الكربون ١٨ C-18. مجموعة (OH) فى الوضع β (OH—) تعنى أن مجموعة (OH) تقع فوق مستوى النواة الإستيرويدية، أما مجموعة (OH) فى الوضع α(OH---) فتعنى أن مجموعة (OH) تقع تحت مستوى النواة الإستيرويدية.

معظم كولسترول الأدرينال مصدره البلازما وليس مخلقا فى الخلية. والمعقدات الرئيسية لنقل الكولسترول فى بلازما الدم هى الليبوبروتين منخفض الكثافة low-density (lipoproteins **LP**). ويوضح شكل (٨-١٢) إتزان الكولسترول فى غدة الأدرينال :

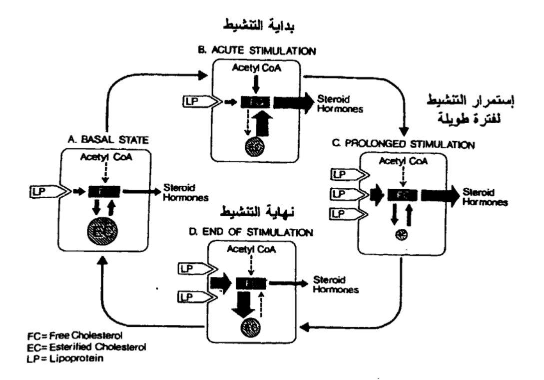
١. **فى وقت الراحة Basal State** : – كمية الكولستيرول التى تصل إلى الخلية بواسطة الليبوبروتين تتوازن مع كمية تحويل الكوليستيرول إلى الهرمونات الإستيرويدية التى تفرز بعد ذلك. والكمية النشطة من الكوليستيرول الحر (free cholesterol، FC) مصدرها: كمية الليبوبروتين التى تدخل الخلية؛ والكمية المحدودة المخلقة داخل الخلية (عن طريق acetyl Co A) ؛ وتحلل إسترات الكولسترول cholesterol esters [esterified cholesterol (**EC**)].

٢. **وعند التنشيط** بهرمون ACTH – يزداد تخليق الكولسترول داخل الخلية .. ويزداد كذلك تحلل إسترات الكولسترول (EC).

٣. **وعند إستمرار التنشيط** لفترة (واستمرار تخليق الإستيرويدات) – كمية الكوليسترول المخزنة محدودة وتخليق الكوليسترول داخل الخلية يعود إلى المستوى الأساسى – لذا فإن كمية الكولسترول المطلوبة لإستمرار تخليق الهرمونات

الإستيرويدية بها مصدرها (الليبو بروتين) من خارج الخلية. ويتم ذلك عـــن طريـــق زيادة عدد مستقبلات الليبوبروتين.

٤. **عند نهاية تنشيط** تخليق الهرمونات الإستيرويدية – يخزن الليبوبروتيـــن فى صورة إسترات الكولسترول .



شكل(٨-١٢): مصادر الكلسترول المســـتعمل فـــى تخليـــق هرمونـــات الأدريــنال الإستيرويدية تحت الظروف الفسيولوجية المختلفة.

المناطق الوظيفية فى قشرة الأدرينال :

فى معظم الثدييات تخلق المنرالوكوريكويد فى الطبقة المكببة والجلوكوكورتيكويد فى الطبقة الحزمية ، والأندروجينات فى الطبقة الشبكية (z.f.) قد تضمر أو تتضخـــم بدرجة كبيرة بدون تغير ملحوظ فى z.g.). والطبقة المكببـــة zona glomerulosa

فى الثدييات تفتقد إنزيم 17α-OH ase ولذا تخلق الكورتيكوستيرون التى لا تحتـوى على مجموعة 17α-OH بعكس الكورتيزول . ويتحـول الكورتيكوسـتيرون إلـى الألدوسـتيرون بواسـطة إنزيـم 18-OHase ثـم إنزيـم 18-(OH) steroid dehydrogenase (وهذا الأنزيم الأخير يوجد فقط فى الطبقـة المكببـة) . وفـى الإنسان والأبقار تنتج 17(OH) steroids (أى الكورتيزول) بواسطة الطبقة الحزمية والطبقة الشبكية – أما فى الفأر والطيور فإن الكورتيكوستيرون وليس الكورتيزول هو الجلوكوكورتيكويد الرئيسى .

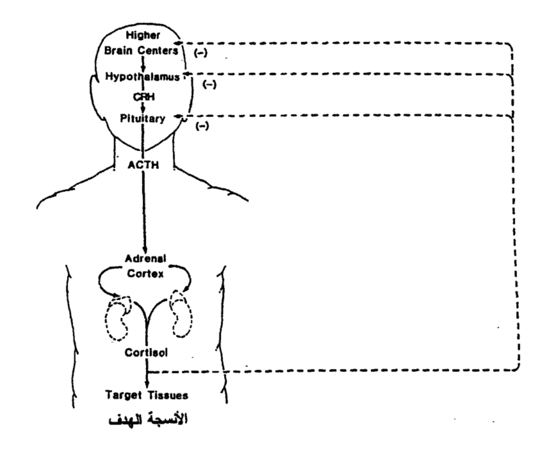
تنظيم تخليق وإفراز هرمونات قشرة الأدرينال

تختلف بدرجة كبيرة الأدوار البيولوجية لـهرمونات الجلوكوكورتيكويـد (GI) والمينرالوكورتيكويد(Mnr)–ولذا يختلف تنظيم تخليق وإفراز هاتين المجموعتين مـن الهرمونات. فتخليق وإفراز الجلوكوكورتيكويدات ينظم بواسطة**ACTH** من النخامية، فى حين أن إفراز الألدوستيرون ينظم أساسا بواسطة نظام الرنيـن – الأنجيوتنسـين **renin-angiotensin system**.

١. **هرمونات القشرة المؤثرة على سـكر الـدم Glucocorticoids (GI)** : ويسـميها البعـض كذلـك القشـرينات السـكرية . وينظـم إنتـاج الجلوكوكورتيكويدات فى خلايا الطبقة الحزمية z.f. بواسطة هرمون ACTH مـن النخامية – حيث ينشط الهرمون إنزيم الأدينيل سيكلاز (AC) فى غشاء الخلية ويزيد تركيز cyclic AMP داخل الخلية. كذلك ينظم إفراز ACTH بواسطة **CRH** مـن الهيبوثالامس. ويوجد تنظيم رجعى سالب لهرمونات الأدرينال الإسـتيرويدية علـى مستوى النخامية والهيبوثالامس وعلى مستويات أعلى فى الجهاز العصبى المركـزى .. وذلك لتنظيم إفراز ACTH (**شكل ٨–١٣**). ويوضح (**شكل ٨–١٤**) أن تحضيـن خلايا أدرينال جنين الإنسان مع ACTH (أو cyclic AMP) ينتج عنه تكوين عامل النمو المشابه للإنسولين **insulinlike growth factor II (IGF-II)** الذى ينشـط نمو الأدرينال أى زيادة عدد وحجم خلايـا الأدرينـال – حيـث يعمـل موضعيـا (autocrine / paracrine) كعامل منشط للنمو.

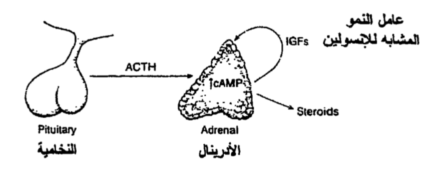
هرمونى الكورتيزول (cortisol) والكورتيكوستيرون (corticosterone) هـى أهم الجلوكوكورتيكويدات (GI) المفرزة من قشرة الأدرينـال. والكورتـيزول هـو

الجلوكوكورتيكويد الرئيسى فى الإنسان والخيل والخنازير والأغنام والكلب والقط ، فى حين أن الكورتيكوستيرون يسود فى الفئران والأرانب والطيور. أما الماشية فتفرز كميات متساوية تقريبا من الهرمونين – لكن فى العجول حديثة الولادة تفرز قشرة الأدرينال هرمون الكورتيزول فقط ولايحدث إفراز للكورتيكوستيرون إلا بعد مرور ١٠ أيام من الولادة. ونسبة الكورتيزول إلى الكورتيكوستيرون فى الدم الوريدى للثدييات كالآتى: الإنسان والقطط (٥-١٠):١؛ الأغنام (١٥-٢٠) :١ ؛ الكلاب (٢-٥) :١ ؛ الماشية ١:١ ؛ الفأر والأرانب ٠,٠٥ :١.



شكل(٨-١٣): دور الجهاز العصبى المركزى فى تنظيم إفراز هرمون ACTH من النخامية وهرمونات قشرة الأدرينال.

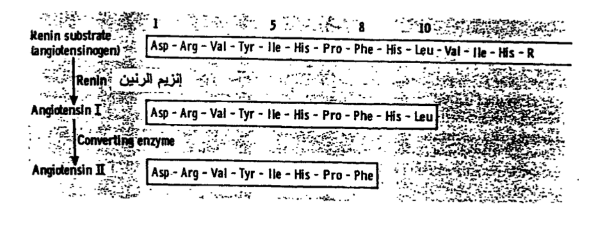
ويوجد فى الإنسان دورة يومية diurnal rhythm فى إفراز ACTH والكورتيزول وفى إخراج 17-(OH) steroids. وتتأثر هذه الدورة بعادة (النوم – اليقظة) فى الفرد. وفى الأشخاص الذين ينامون فى مواعيد منتظمة كل يوم يحدث زيادة حادة فى إفراز ACTH والكورتيزول فى الصباح الباكر وتصل إلى أقصاها بعد ساعة من اليقظة – ويقل مستوى هذه الهرمونات فى الدم فى المساء ويصل إلى أقل مستوى عند منتصف الليل. ويبدأ ظهور هذه الدورة فى الإنسان بعد عمر ٣ شهور. وتنعكس هذه الدورة فى الحيوانات الليلية مثل الفأر – أى يزيد المستوى فى المساء ويقل فى الصباح.



شكل(٨ – ١٤):دور عامل النمو المشابه للإنسولين (IGF) فى تنظيم نمو ونشاط قشرة الأدرينال.

٢. **الألدوستيرون Aldosterone**: ينظم إفراز الألدوستيرون من الطبقة المكببة (z.g.) بواسطة الأنجيوتنسين II **(angiotensin II)** (٨ أحماض أمينية). وعند إزالة الحمض الأمينى الأسبارتيك (عند النهاية الأمينية) من جزئ angiotensin II (شكل ٨–١٥) ينتج مركب من ٧ أحماض أمينية هو الأنجيوتنسين III (angiotensin III) – وقد أعتبر فى الماضى كأحد نواتج هدم angiotensin II. وقد وجد أن هذا الببتيد له نفس فعالية angiotensin II فى إفراز الألدوستيرون فى الفأر لكن له نشاط قليل جدا فى رفع ضغط الدم – ومن الممكن إعتباره كهرمون متخصص لإفراز الألدوستيرون. مركب angiotensin II مشتق من angiotensin I (١٠ أحماض أمينية) وذلك بواسطة إنزيمات محولة converting enzymes.

ويشتق angiotensin I من بروتين أولى يسمى أنجيوتنسيونجين angiotensinogen (أو renin substrate) مصدره الكبد – وتحويل هذا المركب إلى angiotensin I يتم بواسطة إنزيم الرنين **renin** .ويفرز إنزيم الرنين من خلايا حبيبية خاصة تسمى " الخلايا الملاصقة لحزمة الشعيرات الدموية " **juxtaglomerular cells (JG cells)** (شكل٨–١٦) .. والتى توجد فى الشرين الداخل (afferent arteriole) إلى شبكة الشعيرات الدموية فىالكلية. وينتهى فعل angiotensin II على خلايا الطبقة المكبية (z.g.) فى الأدرينال بواسطة إنزيمات angiotensinases التى تفصل الببتيد إلى أجزاء أصغر غير نشطة.

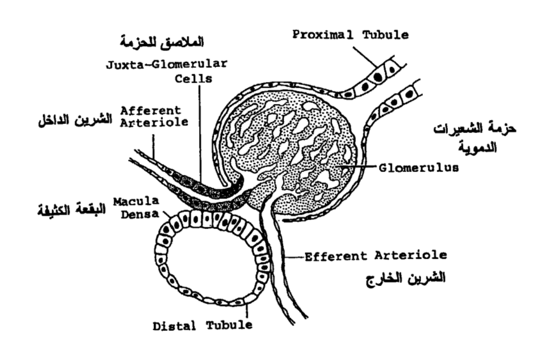


شكل (٨ – ١٥) : خطوات التخليق الحيوى لهرمون الأنجيوتنسين.

ويفرز إنزيم الرنين إستجابة لنقص حجم الدم (مستقبلات الضغط)، أو نقص أسموزية الدم **osmolarity** .. أى نقص Na^+ فى الدم (مستقبلات كيميائية). وتوجد مستقبلات الضغط (**baroreceptors**) فى "خلايا JG" وهى مصدر إنزيم الرنين– وكما سبق توجد هذه الخلايا فى الشرينات الداخلة إلى الكلية وتستجيب للتغيرات فى متوسط الضغط الناتج عن مرور الدم إلى الكلية. وتوجد المستقبلات

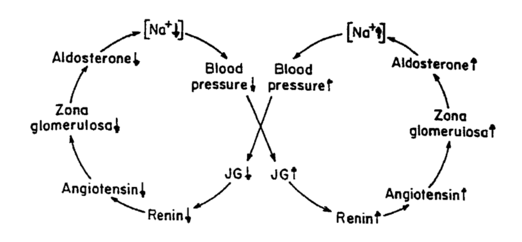
الكيميائية (chemoreceptors) فى خلايا خاصة فى النسـيج الطلائـى للأنـابيب البعيدة فى الكلية تسمى **البقعة الكثيفة (macula densa)** – وهذه ترصد مسـتوى الصوديوم "فى البول" داخل الأنابيب الكلوية البعيدة (**شكل ٨-١٦**) .. **وزيادة** مستوى الصوديوم "**فى البول**" تسبب زيادة إفراز الرنين. الوحدة الفعالة لإفراز الرنين تتكـون من خلايا JG وخلايا البقعة الكثيفة – وتسمى **JG apparatus**.

كذلك فإن **الجهاز العصبى السمبثاوى** ينبه الخلايا الملاصقة لحزمة الشـعيرات الدموية (JG cells) لإفـراز الرنين عن طريق المسـتقبلات الأدرينرجية – β (β-AR)فى هذه الخلايا – ويتوسط ذلك زيـادة cyclic AMP التـى تنشـط طـرد الحويصلات المحتوية على حبيبات الإنزيم. بجانب ذلك ينشط إفراز الرنين عند زيادة تركيز البوتاسيوم فى الدم.



شكل (٨ – ١٦) : الجهاز الملاصق لحزم الشعيرات الدموية فى الكلية.

ويوضح (شكل ٨-١٧) دور renin-angiotensin system في إتزان الصوديوم وتخليق الألدوستيرون. يعمل الألدوستيرون على الأنابيب الكلوية البعيدة وربما بدرجة أقل على الأنابيب المجمعة فى الكلية. إعادة إمتصاص الصوديوم الناتجة تزيد أسموزية الدم وكذلك حجم وضغط الدم والتى ترصد بواسطة JG cells والتى تستجيب بإنقاص إفراز إنزيم الرنين والألدوستيرون. بجانب ذلك فإن زيادة تركيز الصوديوم فى الدم قد يثبط مباشرة تخليق هرمون الألدوستيرون. وعند نقص الألدوستيرون فى الدم يقل مستوى الصوديوم وتزداد نسبة البوتاسيوم/الصوديوم .. وزيادة تركيز البوتاسيوم ينشط مباشرة إفراز الألدوستيرون. وبجانب أثر الأنجيوتنسين II المباشر على خلايا(z.glomerulosa) فإنه ينشط **إنقباض الأوعية الدموية** مما يؤدى إلى رفع ضغط الدم – وتستجيب الخلايا العصبية الحسية لرفع ضغط الدم وتمنع أثر الجهاز السمبثاوى فى إفراز الرنين.



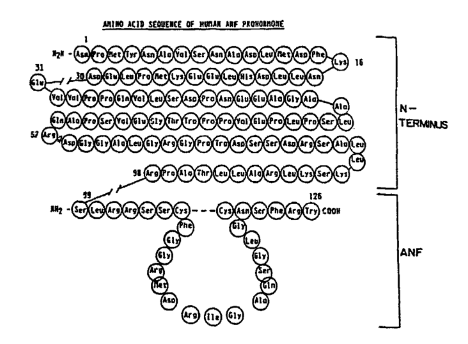
شكل (٨ – ١٧) : دور الرنين والأنجيوتنسين فى إتزان الصوديوم فى الجسم.

عامل أذين القلب المخرج للصوديوم

Atrial Natriuretic Factor (ANF)

يوجد هذا العامل فى أذينات القلب وينشط إخراج الصوديوم فى البول. ويفرز فى الدم لمنع زيادة حجم الدم وذلك بتثبيط إعادة الإمتصاص بواسطة الأنابيب الكلوية –

وبذا يزداد إدرار البول diuresis ويزداد إخراج الصوديوم فى البول natriuresis. وتحتوى الأذينات فى القلب (atria) على حبيبـــات هــى مصـــدر ANF – وحقــن مستخلص الأذينات (وليس البطينات) يسبب سرعة إدرار البول وإخراج الصوديـــوم فى حيوانات التجارب.



شكل (٨ – ١٨) : التركيب الأولى لعامل أذين القلب المخرج للصوديوم(ANF).

ويتكون ANF من ٢٨ حمض أمينى – وهذا الببتيد مشتق مـــن بـــادئ ANF (Pro-ANF) الذى يتكون من ١٢٦ حمض أمينى (**شكل ٨–١٨**). ويفرز ANF عند زيادة حجم الدم وتمدد الأذين – ويسبب إخراج الصوديوم فى البول ليعيد حجم الـــدم إلى الطبيعى. ويعمل ANF على تنشيط إدرار البول وإخراج الصوديوم بعدة طـــرق:

يثبط إنتاج **الألدوستيرون** من الأدرينال؛ يثبط إفراز إنزيم الرنين من الكلية وهذا الإنزيم لازم لتخليق الألدوستيرون؛ يسبب إنبساط الأوعية الدموية (يعارض أثر angiotensin II)؛ يثبط إفراز الأرجينين فازوبرسين (أى الهرمون المثبط لإخراج البول **antidiuretic hormone, ADH**) من النخامية الذى يعمل عكس ANF فى الإحتفاظ بالماء فى الجسم – وكذلك يثبط أثر AVP (ADH) على الكلية. وكل هذه الآثار لـ ANF تنقص إبقاء الصوديوم والماء – وبالتالى ينقص حجم وضغط الدم. كذلك يلعب ANF دورا رئيسيا فى تثبيط تناول السوائل والأملاح .. أى الشرب والشهية للأملاح. ويتراوح تركيز ANF فى الدم بين ٥٠-١٥٠ بيكوجرام/مل .. ونصف عمره البيولوجى ١ – ٣ دقيقة.

نقل وهدم هرمونات قشرة الأدرينال فى الدم

الهرمونات الإستيرويدية غير قابلة للذوبان فى الماء وتنتقل إلى خلاياها الهدف مرتبطة مع بروتينات البلازما. ويرتبط **الكورتيزول** فى البلازما (إرتباط عكسى) مع: الترانس كورتين **transcortin** (أو الجلوبيولين الرابط للكورتيكويد corticoid–binding globulin, CBG) ويزداد مستوى هذا البروتين فى فترة الحمل؛ ويرتبط كذلك بدرجة أقل مع **الألبيومين**. ويوجد ٦% من الكورتيزول فى صورة حرة (غير مرتبطة) وهذا الجزء يمثل كمية الهرمون التى يمكن أخذها بواسطة الأنسجة الهدف. والجزء المرتبط من الكورتيزول وهو الجزء الأكبر يمكن أن يتحول بسرعة إلى الصورة الحرة من الهرمون. أما **الألدوستيرون** فيوجد أكثر من ٥٠% منه فى الدم فى صورة حرة. لذا فإن نصف العمر ($T_{½}$) البيولوجى للكورتيزول فى الإنسان حوالى ٨٠ دقيقة فى حين أن ($T_{½}$) للألدوستيرون حوالى ٣٠ دقيقة فقط. وسبب ذلك هو النسبة العالية من الألدوستيرون الموجودة فى الدم فى صورة حرة غير مرتبطة والتى تسهل تمثيله وإخراجه. وفى الإنسان فإن تركيز الكورتيزول فى الدم (١٣٠ نانو جرام/ مل) أما الألدوستيرون فتركيزه (٠,١٢ نانوجرام/ مل). كما أن تركز الكورتيزول فى الماشية والجاموس والأغنام والماعز والخيل نحو ١٨ ، ١٢ ، ٧ ، ١٢ ، ١٤ نانوجرام/مل على التوالى . ويحدث هدم إستيرويدات الأدرينال أساسا فى الكبد حيث يحدث إختزال فى الحلقة A (A-ring) وفى المجاميع الجانبية خارج الحلقة. ويتبع ذلك إقتران الإستيرويد (conjugation) مع حامض الجلوكيورونيك

والكبريتات لتكوين مشتقات قابلة للذوبان فى المـــاء - تخــرج فــى البــول (٧٥%) والروث (٢٥%).

الوظائف البيولوجية لهرمونات قشرة الأدرينال

هرمون الكورتيزول هو الجلوكوكورتيكويـــد الرئيســـى والألدوســتيرون هــو الكورتيكويد المعدنى الرئيسى - لكن عند التركيزات العالية لأى من هذين الـهرمونين (كما فى بعض الحالات المرضية) فإنه يظهر كلا الأثرين (Mnr, GI). وسبب ذلـــك هو تقارب هذين الهرمونين فى التركيب. لكــن نســبة نشــاط الجلوكوكورتيكويــد / المنرالوكورتيكويد أعلى فى حالة الكورتيزول وأقل فى حالة الألدوستيرون. والجـدول التالى يبين الكفاءة النسبية لبعض هرمونات قشرة الأدرينال:

جدول (٨-١) : الكفاءة النسبية لبعض هرمونات قشرة الأدرينال ومشتقاتها.

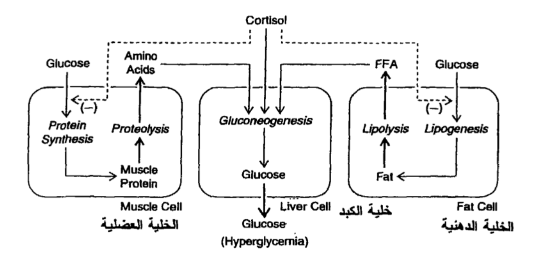
الهرمـــــــــون	نشاط (GI)	نشاط (Mnr)	النشاط ضد الإلتهاب
الكورتيزول	١,٠	١,٠	١,٠
الكورتيكوستيرون	٠,٣	١٥,٠	—
الكورتيزون	٠,٨	٠,٨	٠,٨
دى أوكسى كورتيكوستيرون	٠,٠١	٣٠,٠	صفر
الألدوستيرون	٠,٣	٥٠٠,٠	٠,٣
الديكساميثازون (مصنعة)	٣٠,٠	٠,١	٢٥,٠

أولا: هرمونات القشرة المؤثرة على سكريات الدم
Glucocorticoids (GI)

إشتق الإسم من تأثيرها على تمثيل الكربوهيدرات .. وأهم هذه الهرمونات هـــى الكورتيزول والكورتيكوستيرون.

١. **التمثيل الغذائى Metabolism** : تؤثر الجلوكوكورتيكويدات علـــى تمثيل الكربوهيدرات والدهون والبروتين (شكل ٨-١٩). فهى تزيد تخليق عدد مـــن

الأنزيمات الرئيسية المشتركة فى عملية تخليق الجلوكوز من مصادر غير كربوهيدراتية gluconeogenesis فى خلايا الكبد – أى أن أثر الجلوكوكورتيكويدات بنائية anabolic فى الكبد. لكن الجلوكوكورتيكويدات لها آثار هدمية catabolic فى العضلات الهيكلية والنسيج الدهنى – وهذه الآثار الهدمية سببها أن هذه الهرمونات تثبط أخذ الجلوكوز بواسطة هذه الأنسجة.



شكل(٨ – ١٩): الآثار الرئيسية لزيادة مستوى الكورتيزول على تمثيل الكربوهيدرات والدهون والبروتين.

وفى غياب الجلوكوز كمادة أولية لإنتاج ATP يحدث تحلل بروتين العضلات وتحلل الدهون. وتستخدم الأحماض الأمينية وبعض الأحماض الدهنية المتحررة من هذه الأنسجة فى عملية gluconeogenesis فى خلايا الكبد (أى تكوين كربوهيدرات من مصادر غير كربوهيدراتية). والجلوكوز الناتج إما أن يخزن فى صورة

جليكوجين أو يحرر فى الدم. كذلك فإن زيادة إفراز الجلوكوكورتيكويدات مضاد لفعل الأنسولين بسبب: أثرها على زيادة مستوى سكر الدم؛ كذلك فإن الجلوكوكورتيكويدات تنقص تجاذب الخلايا لهرمون الأنسولين . وهذه الآثار تشجع ظهور أعراض مرض البول السكرى diabetes mellitus.

ويمكن تلخيص أثر الجلوكوكورتيكويدات على الميتابوليزم كالآتى: يساعد على زيادة سكر الدم عن طريق تنشيط عملية gluconeogenesis .. وتثبيط إستخدام الجلوكوز كمصدر للطاقة. كذلك يساعد على هدم البروتين بالجسم خصوصا العضلات حيث يثبط نقل الأحماض الأمينية وبناء البروتين بالعضلات فى حين ينشط هدم الأحماض الأمينية عن طريق إزالة مجموعة الأمين لإستخدامها فى تكوين الجلوكوز. وبالنسبة للدهون فإنها تشجع تحلل الدهون وتزيد تركيز الأحماض الدهنية الحرة فى الدم وتشجع إستخدامها كمصدر للطاقة – كما تقوى وتسهل فعل الهرمونات الأخرى الهادمة للدهون مثل أمينات الكاتيكول وهرمون النمو والجلوكاجون.

٢. الآثار المجيزة "المسهلة" Permissive Actions: معظم آثار الجلوكوكورتيكويدات هو القيام بدور مجيز أو مسهل لهرمونات أخرى. وبالأخص فإنها لازمة لفعل هرمونات أمينات الكاتيكول – ففى غياب الجلوكوكورتيكويدات يحدث إنهيار الدورة الدموية فى حالة الضغوط وقد يؤدى إلى الوفاة. وسبب ذلك أن الجلوكوكورتيكويدات : لازمة لتخليق أمينات الكاتيكول فى نهايات الأعصاب السمبثاوية ونخاع الأدرينال؛ لازمة لأخذ أمينات الكاتيول من شق التشابك العصبى synaptic cleft ؛ تنقص معدل هدم أمينات الكاتيول بواسطة إنزيم O-methyltransferase (OMT). ويؤكد ذلك فقد نشاط الجهاز السمبثاوى ونخاع الأدرينال عند غياب الجلوكوكورتيكويدات – فبعد إزالة النخامية ينقص أثر أمينات الكاتيول على تحلل الدهون ويصحح ذلك بعد المعاملة بهرمون ACTH أو الجلوكوكورتيكويدات .

٣. الجهاز العضلى الهيكلى Musculoskeletal System: زيادة نشاط قشرة الأدرينال ينتج عنه ضعف العضلات نتيجة هدم بروتينات العضلات وإستخدامها فى تكوين الجلوكوز (gluconeogenesis). ضعف العضلات قد ينتج أيضا عند نقص نشاط قشرة الأدرينال ربما بسبب إنخفاض ضغط الدم الجهازى. كما أن المعاملة المستمرة لفترة طويلة بجرعات كبيرة من الجلوكوكورتيكويدات تؤدى إلى

زيادة إخراج الكالسيوم والفوسفور فى البول .. كما تسبب نقص امتصاص هذين العنصرين من القناة الهضمية – وينتج عن ذلك **هشاشة العظام** وسهولة كسرها.

٤. التأثير على خلايا الدم Hematopoietic System: إعطاء الجلوكوكورتيكويدات يؤدى إلى نقص عدد خلايا الدم **البيضاء** الحامضية ووحيدة النواة والليمفاوية – وإلى زيادة عدد خلايا الدم البيضاء المتعادلة وتعزى هذه الزيادة إلى زيادة إنتاجها من نخاع العظام وإلى نقص معدل إزالتها من الدم. وإعطاء الجلوكوكورتيكويدات لفترة طويلة يؤدى إلى ضمور العقد الليمفاوية والغدة التيموسية thymus والطحال. كما تؤدى إلى زيادة عدد خلايا الدم **الحمراء** حيث أن الجلوكوكورتيكويدات تثبط عملية إلتهام (phagocytosis) كرات الدم الحمراء المسنة.

٥. التأثير على الجهاز الدورى: الكورتيزول لازم للحفاظ على تماسك **الأوعية الدموية** وإستجابتها وكذلك الحفاظ على حجم سوائل الجسم. وفى غياب الجلوكوكورتيكويدات يحدث إرتخاء الأوعية الدموية (vasodilation) بدرجة كبيرة وعدم إمتلائها بالدم مما يؤدى إلى إنخفاض ضغط الدم بها خاصة وأن الدفع القلبى يقل. ويؤدى هذا إلى قصور فى نقل الأكسجين والعناصر الغذائية إلى الأنسجة السطحية. كما تقل الإستجابة لفعل الإبنفرين المسبب لإنقباض الأوعية الدموية.

كذلك فإن الجلوكوكورتيكويدات لازمة للوظيفة الطبيعية للكلية – ففى غياب الهرمون يقل الترشيح فى حزمة الشعيرات الدموية فى الكلية ويقل معدل إخراج الماء. كذلك للكورتيزول تأثير مشابه للألدوستيرون فى تشجيع إبقاء الصوديوم وإخراج البوتاسيوم – وأثر الكورتيزول أقل بكثير عن الألدوستيرون لكن تركيزه فى الدم أعلى بكثير ولذا فله دور فعال فى تنظيم إتزان الإلكتروليتات فى الجسم.

٦. الآثار على الجهاز العصبى: كما فى حالة إستيرويدات الغدد الجنسية فإن إستيرويدات الأدرينال سواء أكان مصدرها الجنين أو الأم قد تلعب دور هام مبكر فى إحداث أثر ثابت (**بصمة imprinting**) على الجهاز العصبى المركزى. لذا فإن إفراز الإستيرويدات بكميات كبيرة من الأم قد يكون له أثر معاكس فى التطور الطبيعى للجهاز العصبى فى الجنين (birth defects) . وتؤثر الجلوكوكورتيكويدات على سلامة الخلايا العصبية فى مرحلة نمو المخ .. وهى لازمة للمحافظة على سلامة

تركيب المخ الناضج. وبعض مناطق المخ التى لها دور فى **الذاكرة والقدرة على التعلم** هى أنسجة هدف target tissues لإستيرويدات الأدرينال. قلة نشاط قشرة الأدرينال يصاحبها بطء نقل الإشارات العصبية إلى الجهاز العصبى المركزى – فى حين أن زيادة الكورتيزول تؤدى فى البداية إلى الإحساس بالنشاط العام وزيادة الشهية لتناول الطعام .. ثم يعقب ذلك الخمول.

٧. المساهمة فى عملية الولادة (Parturition) : فى الأغنام والماعز والأبقار يشترك محور (النخامية – الأدرينال) فى عملية الولادة. وتزيد مستويات الجلوكوكورتيكويدات فى جنين الأغنام قبل الولادة بعدة أيام – كذلك فإن حقن ACTH أو الدكساميثازون dexamethasone (جلوكوكورتيكويد مصنع) يسبب ولادة مبكرة. كما يسبب الكورتيزول إنتاج الـ **surfactant** فى حويصلات الرئة فى الجنين – وهو فوسفو ليبيد لازم لتنظيم التوتر السطحى فى حويصلات الرئة. أدرينال **الجنين** قليلة الإستجابة نسبيا لهرمون ACTH حتى ٧ – ٩ أيام قبل الولادة .. وسبب ذلك هو وجود ببتيدات كبيرة الوزن الجزيئى فى الدم وتمنع إستجابة الأدرينال لهرمون ACTH (بتخليق الجلوكوكورتيكويدات) . وانخفاض مستويات هذه الببتيدات الكبيرة الحجم فى وقت متأخر من الحمل ربما كان أحد العوامل التى تحفز عملية الولادة.

كما أن الكورتيزول والبرولاكتين هى الهرمونات الرئيسية اللازمة لتكوين اللبن lactogenesis فى الغدد الثديية .

٨. التأثيرات المضادة للإلتهاب والمثبطة للمناعة Antiinflammatory and Immunosuppressive Effects : عند تركيزات عالية غير فسيولوجية تعمل الجلوكوكورتيكويدات على تثبيط تفاعلات الإلتهاب والحساسية (وإسراع إلتئام الجروح). وآلية هذا الفعل للكورتيزول تتضمن المحافظة على **سلامة أغشية الليسوزومات (lysosomes)** ومنع إفراز الأنزيمات المحللة التى تحدث عادة فى فترات الإلتهابات. كذلك تقوم الجلوكوكورتيكويدات بمنع دخول خلايا الدم البيضاء leucocytes إلى الأنسجة المصابة .. وتسبب كذلك **تثبيط مناعى**. فبجانب آثارها الهدمية على بروتينات العضلات والعظام فإن الجلوكوكورتيكويدات تسبب ضمور الجهاز الليمفاوى (العقد الليمفاوية – الثيموسية – الطحال) ونقص تكوين الخلايا الليمفاوية .. وبالتالى فشل الجسم فى إنتاج أجسام مضادة أثناء العدوى.

لذا فإن الجلوكوكورتيكويدات تفيد فى منع الآثار الغير مرغوب فيها (أعــراض الإلتهابات ..) – لكن إستعمالها بكثرة تجعل الفرد أكثر قابليــة للإصابــة البكتيريــة الشديدة بسبب تثبيط الجهاز المناعى.

٩. دور الجلوكوكورتيكويدات GI فى التأقلم (التكيف) العام General Adaptation Syndrome (GAS) : بدأ سيلييه Selye الكتابة عــن هــذه الظاهرة عام ١٩٣٦ – وأوضح أن إستجابة الجسم للضغوط stress تمر بعدة مراحل: **الإنذار** alarm reaction؛ **المقاومة** resistance ؛ **الإنهاك** exhaustion.

فعند الإستجابة المبدئية للضغوط ينشط "الجهاز السمبثاوى ونخاع الأدرينــال" **(E, NE)** – وبالتالى يزداد النشاط الميتابوليزمى والنشاط الحركى العام فــى الجسـم "alarm reaction". فيزداد معدل التمثيل الأساسى (BMR) ويزداد ورود الدم إلــى الأعضاء النشطة فسيولوجيا. ومن الآثار الرئيسية لأمينات الكاتيكول فى الــدم هــى إستهلاك **جليكوجين الكبد** لإنتاج الجلوكوز – وهذا المصدر ســهل الحصــول عليــه وبالرغم من أنه محدود فإنه كافى للإستجابة الفورية للضغوط (alarm).

كذلك ينشط **إفــراز الجلوكوكورتيكويــدات** مــن قشــرة الأدرينــال – وتعمــل الجلوكوكورتيكويدات عن طريق فعل مجيز (permissive action) بزيــادة نشــاط الجهاز السمبثاوى ونخاع الأدرينال .. كذلك تزيد أثر كاتيكولات الأمين على **تحلــل الدهون** من النسيج الدهنى. والأحماض الدهنية المفرزة توفر مصدر للطاقة اللازمــة للبقاء على الحياة فى غياب مخازن الجليكوجين فى الكبد (لحين إعادة التخزين بواسطة عملية gluconeogenesis). وآثار الجلوكوكورتيكويدات على الميتابوليزم أبطأ عــن الآثار السريعة المبدئية لأمينات الكاتيكول– لكنها توفر الاســتجابة الثانيــة "المقاومــة resistance" اللازمة لاستمرار نشاط الجهاز السمبثاوى ونخاع الأدرينــال وكذلــك لعملية gluconeogenesis فى الكبد.

وعند استمرار الضغوط لفترة طويلة يدخل الفرد المرحلة الثالثة للتكيف "الإنــهاك exhaustion". فاستمرار إفراز الجلوكوكورتيكويدات لفترة طويلة يؤدى إلى : هــدم العضلات – زيادة سكر الدم diabetes mellitus – ضمور الجهاز المناعى – خلــل فى الأوعية الدموية – قرحة فى الجهاز الهضمى ..

لذا فإن هرمونات الأدرينال الإستيرويدية لازمة للبقاء تحت الضغــوط – لكــن استمرار زيادة إفرازها لفترة طويلة يؤدى إلى إختلالات فسيولوجية عديدة.

ثانيا: الألدوستيرون Aldosterone (شكل ٨-٢٠):

الأثر الرئيسى لهرمون الألدوستيرون هو تشجيع إبقاء الصوديوم فى الجسم وإخراج البوتاسيوم وأيون الهيدروجين (H^+). وينشط الألدوستيرون **إعادة امتصاص الصوديوم** من الأنابيب الكلوية والغدد اللعابية والعرقية والغشاء المخاطى للأمعاء - ونتيجة لذلك **يفقد البوتاسيوم** بالتبادل مع الصوديوم وذلك عند زيادة مستوى البوتاسيوم فى الدم. أما عند نقص مستوى بوتاسيوم الدم فيزداد إخراج أيون الهيدروجين (H^+) عن طريق الأنابيب الكلوية البعيدة. كذلك يلعب الألدوستيرون دورا هاما فى عملية **أقلمة الحيوان للحرارة** حيث أنه يقلل فقد الصوديوم فى العرق ويشجع إبقاء الماء بالجسم حتى لا تحدث زيادة فى تركيز صوديوم الدم. إنعدام إفراز الألدوستيرون يسبب فقد الصوديوم فى البول بكمية قد تصل إلى ٢٠ جم يوميا - وهى تساوى ١/٥ كمية الصوديوم فى الجسم.

وتوجد مستقبلات للألدوستيرون فى **مخ الفأر** والتى عن طريقها قد ينظم الألدوستيرون تناول الأملاح (salt intake).

ثالثا : أندروجينات الأدرينال Adrenal Androgens:

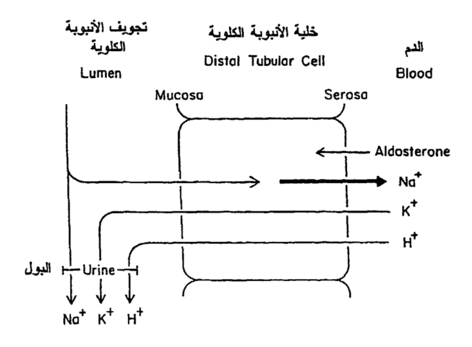
تنتج الطبقة الشبكية فى قشرة الأدرينال كميات قليلة من الأندروجينات. وفى الأنثى فإن أندروجينات الأدرينال تساعد فى التغيرات التى تحدث **عند البلوغ** - وقد تعمل كمواد أولية precursors لإنتاج الإستيروجينات خارج الغدد الجنسية **بعد إنقطاع الطمث** . وقد يحدث خلل فى تكوين هرمونات الأدرينال الإستيرويدية بسبب إختلال فى خطوات تكوين الإستيرويدات أو نتيجة أورام - وقد يؤدى إلى زيادة إفراز الأندروجينات من الأدرينال وظهور أعراض الذكورة فى الإناث.

آليات عمل هرمونات الأدرينال الإستيرويدية

١. **هرمونات الجلوكوكورتيكويدات:** الجلوكوكورتيكويدات تنظم نشاط العديد من الأنسجة. ومعظم الآثار تتضمن تخليق بروتين جديد (de novo) فى الخلايا أى تنشط عمليات النسخ والترجمة الخاصة بتخليق البروتين - وهى فى الغالب **إنزيمات** طبيعتها هادمة ؛ كذلك فإن الجلوكوكورتيكويدات عند تركيزات فسيولوجية تنشط إنزيم

guanylate cyclase (GC) فـى عديـد مـن الأنسـجة ؛ وتثبـط تخليـق البروستاجلاندينات عن طريق تثبيط نشاط إنزيـم الفوسـفوليباز phospholipase ؛ وتعدل (modulate) أعداد مستقبلات الهرمونات الأخرى فى أغشية الخلايا.

ومستقبل الجلوكوكورتيكويدات عبارة عن بروتين داخـل الخليـة الـذى (عنـد إرتباطه مع الهرمون الفعال) يرتبط مع سلاسل خاصة فى DNA وينشط نسـخ m-RNA. وقد يحدث أحيانا نقص فى مستقبلات الجلوكوكورتيكويدات .. أو خلـل فـى وظيفة المستقبل (نقص فى التجاذب مع الكورتيزول).



شكل (٨-٢٠): الآثار الفسيولوجية لهرمون الألدوستيرون على إعـادة إمتصـاص الصوديوم وإخراج البوتاسيوم وأيون الهيدروجين بواسطة الكلية.

٢. هرمون الألدوستيرون: أجريت دراسات مكثفة علـى الكليـة (ومثانـة الضفدع) لدراسة آلية عمل هرمون الألدوستيرون. ويزيد الألدوستيرون معدل إنتقـال

Na^+ خلال الخلايا الطلائية لهذه الأعضاء – وهذا يتم فى خطوتين: **دخول Na^+ من** السائل ناحية التجويف luminal (نقل غير نشط) ؛ يتبع ذلك **خروج Na^+ خلال** الغشاء المصلى serosal إلى السائل بين الخلايا (نقل نشط). ويؤثر الألدوستيرون عن طريق **تخليق بروتين** داخل خلايا الأنسجة الهدف – وتؤثر هذه البروتينات بتنشيط نقل الـNa^+ عبر الغشاء الطلائى. وتوجد ٣ آليات محتملة (شكل ٨-٢١):

(أ)مضخة الصوديوم sodium pump – حيث تقوم هذه البروتينات مباشرة "بتنشيط مضخة الصوديوم" التى تقع عند الجانب المصلى من الخلية.

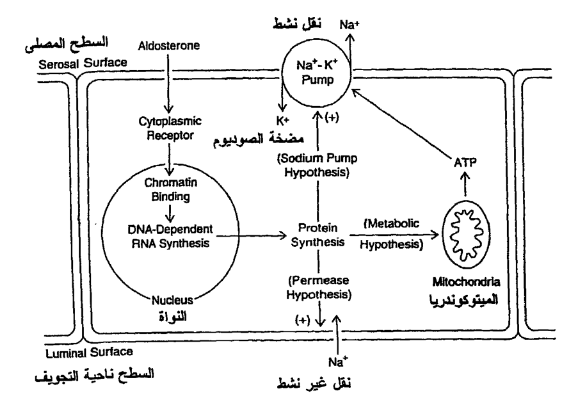
(ب)النظرية الميتابوليزمية metabolic hypothesis – وفيها تقوم البروتينات المخلقة "بزيادة إمداد ATP" إلى مضخة الصوديم.

(جـ)نظرية النفاذية permease hypothesis – تقوم هذه البروتينات "بزيادة نفاذية غشاء الخلية ناحية التجويف" لأيونات Na^+ . كذلك ينشط الألدوستيرون تخليق الأحماض الدهنية وتغيير تركيب الليبيدات فى غشاء خلية مثانة الضفدعة.

هرمون الأرجينين فازوبرسين AVP (ADH) كذلك يزيد معدل إنتقال الصوديوم (التخلص من الصوديوم) والنفاذية للماء ويتم هذين الأثرين عن طريق زيادة cyclic AMP (فى مثانة الضفدعة). أما الألدوستيرون فإنه ينشط إنتقال الصوديوم (الإحتفاظ بالصوديوم) – لكنه لا يؤثر على النفاذية للماء ولا يؤثر على زيادة إنتاج cyclic AMP .. وقد يثبط هدم cyclic AMP عن طريق تثبيط نشاط إنزيم الفوسفوداى إستريز phosphodiesterase.

مستقبلات الكورتيكويدات المعدنية (Mnr): مستقبلات Mnr المستخلصة من الأنسجة لها قابلية للإنجذاب بدرجة مماثلة للألدوستيرون (الـ Mnr الفسيولوجى) و للجلوكوكورتيكويدات مثل الكورتيزول والكورتيكوستيرون. وهذه المركبات الأخيرة توجد فى الدم بتركيزات أعلى كثيرا عن الألدوستيرون. وتوجد هذه المستقبلات فى الأنسجة الهدف لـ (Mnr) مثل الكلية والغدة النكفية والقولون .. وفى الأنسجة الغير هدف مثل المخ والقلب. لكن "فى الأنسجة الهدف لـ (Mnr)" فإن هذه المستقبلات **ترتبط مع الألدوستيرون فقط** فى الحيوان الحى (in vivo) – وسبب ذلك هو وجود إنزيم **11 β – (OH) steroid dehydrogenase** ، وهذا الإنزيم يحول الكورتيزول والكورتيكوستيرون (وليس الألدوستيرون) إلى مشتقات فى صورة **-11**

keto ، وهذه المشـــتقات "لا تسـتطيع الإرتبـاط مـع مسـتقبلات Mnr" بعكـس الألدوستيرون.



شكل (٨-٢١) :آليات عمل هرمون الألدوستيرون على الكلية.

الخلل فى وظائف قشرة الأدرينال

(أ) الخلل فى إفراز الكورتيزول:

١. مرض أديسون **Addison's Disease** – وصف هذا المرض عـــام ١٨٥٥. وقد يكون مصدره "أولى primary" وينتج عن هدم تام لغدة الأدرينال بسـبب

الإصابة بالسل مثلا – وينتج عنه نقص فى إفراز (GI) و (Mnr). ومن أعراضه نقص سكر الدم – ضعف – فقد الوزن – زيادة صبغ الجلد – إنخفاض ضغط الدم – الرغبة فى تناول الملح. وقد يكون مصدره "ثانوى أو tertiary" حيث يحدث الخلل على مستوى النخامية أو الهيبوثالامس مثل غياب corticortophs نشطة فى النخامية أو فشل الهيبوثالامس فى إفراز CRH.

٢. مرض كوشنج Cushing's Syndrome – وصف عام ١٩٣٢. ويتضمن زيادة إفراز الجلوكوكورتيكويدات لفترة طويلة. وقد يكون مصدره "أولى" مثل ورم فى الأدرينال ؛ وقد يكون مصدره "ثانوى" مثل : ورم فى النخامية يفرز كمية كبيرة من ACTH .. أو زيادة عدد خلايا corticotrophs فى النخامية .. أو إفراز ACTH من خارج النخامية (ectopic). وعموما فإن قياس ACTH والكورتيزول فى الدم يحدد مصدر الخلل.

بعض أعراض زيادة الكورتيزول تشمل: (أ) زيادة سكر الدم – وهذا يؤدى إلى مرض البول السكرى نتيجة زيادة سكر الدم لفترة طويلة وهدم خلايا – β المفرزة للإنسولين. (ب) سمنة منتصف الجسم central obesity – يحدث تغيير فى توزيع الدهون بسبب تحلل الدهون بواسطة الجلوكوكورتيكويدات و ACTH ، وإعادة ترسيب الدهون بواسطة هرمون الأنسولين. وقد يحدث كذلك ترسيب الدهون فى الوجه وأعلى الظهر. (جـ) يحدث كذلك هدم العضلات الهيكلية – وهزال الأطراف – وضعف العظام والعمود الفقرى (نتيجة هدم البروتين) –وزيادة الصبغة بالجلد (زيادة إفراز ACTH).

(ب) الخلل فى إفراز الألدوستيرون:

مرض كون Conn's Syndrome – وصف عام ١٩٥٥. وفيه يحدث زيادة إفراز الألدوستيرون غالبا بسبب ورم فى الأدرينال (أولى). زيادة إفراز الألدوستيرون تسبب زيادة إفراز K^+ و H^+ فى الأنابيب الكلوية .. والتى تتبادل مع Na^+ الذى يعاد امتصاصه. وهذا يؤدى إلى القلوية **alkalosis** نتيجة فقد أيونات H^+. كذلك زيادة إبقاء Na^+ يؤدى إلى زيادة إبقاء الماء والإرتفاع الشديد فى ضغط الدم.

(جـ) الاختلالات نتيجة نقص الإنزيمات فى الأدرينال:

قد تحدث بعض إختلالات وراثية تؤدى إلى نقص إنزيمات معينة تشترك فى تخليق إستيرويدات الأدرينال. شدة هذا الخلل يعتمد على مكان حدوثه فى سلسلة تخليق الهرمونات الإستيرويدية.

١. أعراض الذكورة المصاحبة لتضخم الأدرينال (شكل ٨-١٠): وفيها تظهر أعراض الذكورة نتيجة فقد واحد أو أكثر من الأنزيمات التالية:

أ. غياب أنزيم 3 β – (OH) steroid dehydrogenase . يحدث نقص فى تكوين الكورتيزول والألدوستيرون (وبالتالى فهو عادة يؤدى إلى الوفاة) – ويزداد إفراز ACTH نتيجة نقص NFB. الناتج الرئيسى هو **DHEA** .. ورغم أنه أندروجين ضعيف فإن وجوده بكميات كبيرة يسبب ظهور أعراض الذكورة فى المواليد الجديدة المصابة.

ب- غياب إنزيم 11 β - OHase. يقل تكوين الكورتيزول – وبالتالى يزداد إفرازACTH وتتضخم الأدرينال. وتحدث زيادة فى تكوين مركبات وسطية التى توفر المواد الأولية (substrates) لتكوين الأندروجينات (**معظمها أندروستينديون androstenedione**) مسببة ظهور أعراض الذكورة فى الإناث وزيادة مظاهر الذكورة فى الذكور. كذلك يزداد تكوين 11-deoxycorticosterone (11-DOC) على حساب تكوين الكورتيزول وهذا المركب كورتيكويد معدنى (Mnr) ويؤدى إلى إرتفاع ضغط الدم. ويتم العلاج بإعطاء كورتيزول لمنع إفراز ACTH.

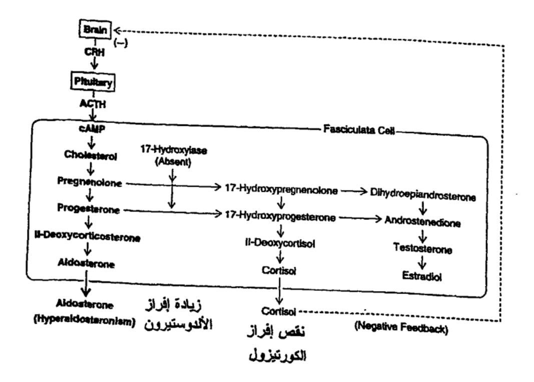
جـ – غياب إنزيم 21 β - OHase. يحدث فى ٩٠ – ٩٥ % من الحالات وقد يكون النقص جزئى أو كلى – ويسبب فى الإناث زيادة إفراز الإندروجينات التى تؤدى إلى ظهور أعراض الذكورة. كذلك فإن إنزيم 21 β - OHase لازم لإنتاج الألدوستيرون لذا ففى كثير من الحالات يعطى للمريض (GI) و (Mnr) للبقاء حيا.

٢. نقص إنزيم Corticosterone Methyl Oxidase (CMO):

مرض وراثى وفيه يقل إفراز **الألدوستيرون** – ويزداد مستوى 18-(OH)steroids فى الدم والبول. وسبب المرض فقد إنزيم CMO الذى يسبب أكسدة مجموعة (OH) على C-18 لتكوين ألدهيد aldehyde .

٣. نقص إنزيم 17-OHase (شكل ٨-٢٢): ينتج عن نقص نشـــاط هـــذا الإنزيم "نقص تخليق الكورتيزول والأندروجينات". كما قد يحدث نقص للإنزيـــم فـــى نسيج المبيض – وحيث أن التستسترون هو المادة الأولية لتخليق الإســـتراديول لـــذا يحدث نقص فى إفراز الإستروجينات وينتج عنه ضمور الثدى والأعضاء التناســـلية. ويعتمد مقدار التأثير على موعد حدوث نقص الإنزيم (عند الولادة أو فى مرحلة تاليـــة من العمر).

كذلك فإن نقص الإنزيم يشجع تحول تخليق الإستيرويدات فى الأدرينـــال إلـــى زيادة تكوين الألدوستيرون والمواد الأولية لتكوينه (11-DOC والكورتيكوســـتيرون). وبسبب نقص الجلوكوكورتيكويـــدات يـــزداد إفـــراز ACTH .. وكذلـــك زيـــادة المنرالوكورتيكويد الذى يؤدى إلى زيادة ضغط الدم. وتعـــالج الأعـــراض بواســـطة الدكساميثازون (dexamethasone) .. وهو مركب له نشاط جلوكوكورتيكويدى كبير يمنع إفراز ACTH ولا يوجد له نشاط كورتيكويد معدنى (Mnr).



شكل(٨ – ٢٢):زيادة إفراز هرمون الألدوستيرون من قشرة الأدرينال نتيجة نقـــص نشاط إنزيم 17α-hydroxylase.

الباب التاسع

هرمونات الغدد التناسلية
Gonadal Hormones

هرمونات الغدد التناسلية أو هرمونات الجنس sex hormones عبارة عن مجموعة من الهرمونات تفرز أساسا من الخصية testis فى الذكر ، أو من المبيض ovary (حويصلات المبيض ovarian follicles والجسم الأصفر corpus luteum) والمشيمة placenta فى الأنثى. وتقوم بأدوار فسيولوجية هامة فى تنظيم عمليات التناسل وتنظيم وظائف أخرى هامة للكائن الحي.

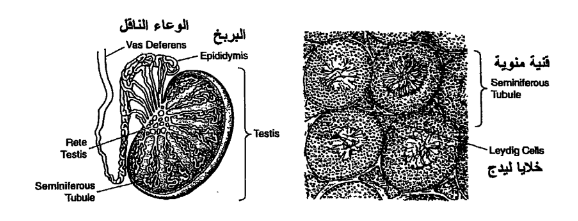
هرمونات الجنس الذكرية
Male Sex Hormones

تركيب الجهاز التناسلى الذكرى

عدد الذكر الجنسية الغير متشكلة فى الجنين يحدث بها تغيرات تحفزها للتشكل إلى خصيتين. وتنتج خصية الجنين هرمون التستسترون testosterone (T) وهو الهرمون المسئول عن تشكل وتطور الجهاز البولى التناسلى urogenital system الخاص بالذكر. ثم تصبح الخصية ساكنة حتى البلوغ الجنسى puberty حيث تنشط بواسطة هرمونات الجونادوتروبينات من النخامية.

الخصية Testis (شكل ٩-١): الوظيفتان الرئيسيتان فى الخصية البالغة هى: توفير بيئة مناسبة لتخليق الحيوانات المنوية spermatogenesis وإفراز هرمون التستسترون الذى ينظم العديد من وظائف الجسم المرتبطة بالوظائف التناسلية فى الذكر. وتعتبر الخصيتان أعضاء الجنس الأولية primary ويوجدان فى كيس الصفن scrotum خارج الجسم. وكل خصية بيضاوية الشكل وفى الإنسان البالغ طولها حوالى ٤-٦ سم وقطرها ٢-٣ سم ؛ وفى الثور طولها ١٠-١٥ سم وعرضها ٥-٨ سم . وتزن الخصية الواحدة نحو ٢٠ جم فى الإنسان، ٣٠٠-٥٠٠ جم فى الثور، ٢٥٠-٣٠٠ جم فى الكبش، ٢-٣ جم فى ذكور الأرانب. ويحيط بكل خصية غلاف

من نسيج ضام يسمى الغلاف الأبيض tunica albuginea يخترق نسـيج الخصيـة ويقسمها إلى فصوص صغيرة تحتوى علـى **القنيات المنوية seminiferous tubules**. والقنيات المنوية أنابيب ملتوّية وتحتوى الخصية فى الإنسان على حوالـى ٩٠٠ قنية طول كل منها حوالى نصف متر - ويتم بداخلها إنتاج الحيوانات المنويـة sperms وتنتج الخصيتين فى الشاب البالغ حوالى ١٢٠ مليون حيوان منوى يوميـا. وتتجمع هذه القنيات لتكوين شبكة من الأنابيب الصغيرة تسمى الشبكة الخصوية **rete testis** التى تصب فى قنوات مخرجة efferent ductules ومنـها إلـى **البربخ epididymis**. والبربخ أنبوبة ملتوية طوله فى الإنسان حوالى ٦ متر ويتكون مـن رأس caput وجسم corpus وذيل الذى يرتبط مباشرة مـع **الوعـاء الناقل vas deferens**. ويتضخم جزء من الوعاء الناقل إلى **الأمبيولا ampulla** وذلـك قبـل دخوله مباشرة إلى جسم غدة **البروسـتاتا prostate gland**. وتقـع **الحويصـلات المنوية seminal vesicles** واحدة على كل جانب من البروسـتاتا وتصـب فـى الأمبيولا ناحية البروستاتا.



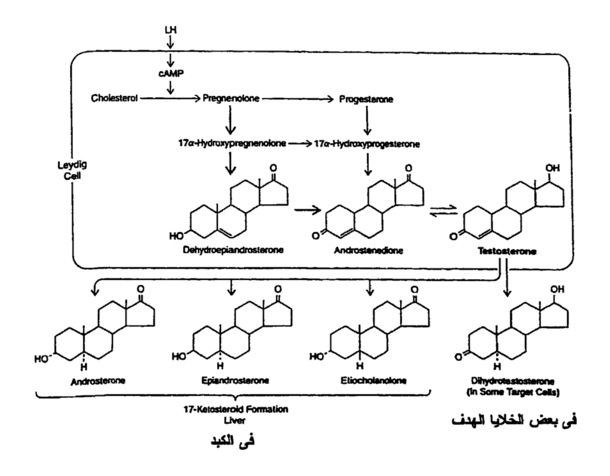
شكل (٩-١) : التركيب التشريحى والهستولوجى للخصية فى الإنسان.

وتتكون الطبقة الخارجية للقنيات المنوية من نسيج ضام وعضلات ملساء – أما الطبقة الداخلية المبطنة فتتكون من **خلايا سيرتولى Sertoli cells** الذى يرتبط بها الخلايا الجرثومية **spermatogonia** والحيوانات المنوية الناضجة والغير ناضجة فى مراحل مختلفة من التشكل (مندمجة فى خلايا سيرتولى وفيما بينها). وتقوم خلايا سيرتولى بإمداد العناصر الغذائية وعوامل أخرى لازمة لنضج الحيوانات المنوية . وتتحرر الخلايا الكاملة النضج (الحيوانات المنوية **sperms**) فى تجاويف القنيات المنوية – ويتبع ذلك تقدمها ببطء إلى الشبكة الخصوية والبربخ حيث تخزن فى ذيل البربخ.

ويوجد بين القنيات المنوية **خلايا ليدج Leydig cells** (الخلايا البينية interstitial cells) وفيها تنتج الأندروجينات – وتكون حوالى ٢٠ % من كتلة الخصية البالغة . وخلايا ليدج غير موجودة فى خصية الذكور الغير بالغين – لكن توجد فى خصية الذكور حديثى الولادة وفى الذكور البالغين حيث أنها مفرزة لهرمون التستستيرون. وعند تدمير الخلايا الجرثومية فى القنيات المنوية باستعمال أشعة إكس أو الحرارة المرتفعة فإن خلايا ليدج الأكثر مقاومة تستمر فى إفراز التستستيرون.

تخليق الأندروجينات (شكل ٩–٢)

كما فى قشرة الأدرينال يعمل **الكوليسترول** كمادة أولية لتخليق البرجنينولون **pregnenolone** فى خلايا ليدج. الليبوبروتين منخفض الكثافة low-density lipoprotein (**LDL**) الموجود خارج الخلايا هو المادة الأولية الرئيسية لإنتاج الأندروجين بواسطة خلايا ليدج فى معظم الثدييات. لكن بخلاف الحال فى قشرة الأدرينال فإن تحويل البرجنينولون إلى 17-hydroxylated steroids هى المسار الرئيسى فى تخليق الإستيرويدات فى الأنسجة البينية للخصية – أما تحويل البرجنينولون إلى البروجسترون الذى يتبعه إضافة مجموعة (OH) عند C-17 فليست مسارا مهما فى الخصية . وتتحول 17-(OH)-steroids عن طريق إزالة السلسلة الجانبية (C-20,21) إلى **17-ketosteroids** .. التى تتحول بالتالى إلى التستستيرون **testosterone** وهو الإستيرويد الرئيسى الناتج من خلايا ليدج فى الخصية. وينتج كذلك الأندروستينديون androstenedione والديهيدرو إبى أندرو ستيرون dehydroepiandrosterone (DHEA) لكن النشاط الفسيولوجى لهذين الأندروجينين قليل.



شكل (٩-٢) : التخليق الحيوى لهرمون التستسترون فى الخصية وتمثيله فى الكبد.

ويلزم ما يلى فى المركب لوجود نشاط أندروجينى : وجود ذرة أكسجين عند C-3 ؛ وجود مجموعة (OH) أو keto عند C-17. وفى بعض الأنسجة يتحول التستسترون إلى دايهيدروتستسترون dihydrotestosterone (DHT) أو إسترايول estradiol (E_2) – وهى الإستيرويدات النشطة بيولوجيا فى هذه الأنسجة.

الهرمون فى الدم

يرتبط معظم التستستيرون مع بروتينات السم كالآتى : ٤٤% ترتبط مع الجلوبيولين .. وهو الجلوبيولين الرابط للتستستيرون testosterone-binding globulin (TeBG) ؛ ٤٠ % ترتبط مع الألبيومين ؛ وحوالى ١٤% ترتبط مع بروتينات أخرى (ويوجد ٢% من التستستيرون بصورة حرة فى الدم) . وتفرز الخصية الطبيعية فى الإنسان حوالى ٥-١٠ ملليجرام تستستيرون يوميا فى حين أن الكمية المخزنة فى الخصيتين الطبيعيتين حوالى ٢٥ ميكروجرام فقط . ويختلف تركيز التستستيرون فى الدم بإختلاف نوع الحيوان كما هو موضح فى الجدول رقم (٩-١) . كذلك يوجد فى دم الذكور كمية بسيطة من الإستراديول (حوالى ١/٥ الكمية الموجودة فى دم الأنثى الغير حامل) .

جدول (٩-١) : تركيز هرمون التستسترون فى ذكور بعض الحيوانات .

النوع	التركيز (نانوجرام/مل)	النوع	التركيز (نانوجرام/مل)
الإنسان	٧١,٥	الحصان	٢,١
الثور	٦,٧	القط	٦,٣
الكبش	٥,٢	الكلب	٢.٢
التيس	٦,٢	الخنزير	٤,٠

ويهدم التستستيرون أساسا فى الكبد حيث يحدث: أكسدة مجموعة الهيدروكسيل (OH) على C-17؛ إختزال الحلقة A؛ إختزال المجموعة الكيتونية على C-3 (**شكل ٩-٢**) . والنواتج الرئيسية من هدم الإندروجينات فى الإنسان هى أساسا androsterone ، epiandrosterone ، etiocholanolone (17-ketosteroids) .. والتى تخرج فى البول فى صورة مشتقات الجلوكيورودينات والكبريتات .

التنظيم الهرمونى لنشاط الخصية

توجد وظيفتين رئيسيتين للخصية : إنتاج الإندروجين ، تخليق الحيوانات المنوية. وتنسق هذه الوظائف بواسطة عدد من هرمونات النخامية والتى تنظم بالتالى بواسطة هرمونات الهيبوثالامس.

١. **الهرمون المحـــرر للجونادوتروبينـــات (GnRH) والـــهرمونات المنشطة للغدد الجنسية (GTH)** : أظهرت التجارب القديمة أن إزالة النخاميـــة تسبب ضمور الخصية – ويمكن إعادة الخصية إلى الحالة الطبيعية بإعطاء مستخلص النخامية المحتوى على الجونادوتروبينات (GTH) . ويزداد إفراز الجونادوتروبينات بعد إزالة الخصية وينقص الإفراز بعد حقن الأندروجينات . هذه الملاحظات أثبتت أن أندروجينات الخصية تحدث تغذية رجعية سالبة NFB على النخامية والـــهيبوثالامس لتثبيط إفراز الجونادوتروبينات من النخامية.

كذلك فإن إتـــلاف lesion أمـــاكن معينـــة مـــن الـــهيبوثالامس تثبـــط إفـــراز الجونادوتروبينات من النخامية – وهذه الأماكن من الهيبوثالامس هى أماكن لها علاقة بإنتاج **GnRH**. وإفراز GnRH من الهيبوثالامس لا يحدث باستمرار لكن يحـــدث بصورة دورية episodic كل ١–٣ ســـاعات – وهـــذا لازم لمنـــع تحـــول خلايـــا gonadotrophs فى النخامية إلى عدم الإستجابة لـــ GnRH (أى نقص مســـتقبلات GnRH فى النخامية) . وفى الذكر البالغ فى الإنسان يحدث إفراز نبضى pulsatile لهرمون LH كل ٩٠ دقيقة تقريبا ، أما فى الكباش والثيران فيحدث كل ١٢٠ دقيقـــة وكل ٤ ساعات على التوالى . وتختلف هذه المدة من وقت لآخر أى تتـــأثر بعوامـــل خارجية.

وفى عديد من الثدييات يفرز LH "عند تعريض الأنثى إلى الذكر". وفى الفـــئران فإن تكرار عرض نفس الأنثى على الذكر قد يؤدى إلى تلاشى إفراز LH فى الذكـــر عند العروض المتتابعة للأنثى (التعود habituation) – لكن عند تقديم أنثى جديـــدة للذكر يبدأ إفراز دفعات من LH. وهذه الإستجابة العصبية الهرمونية تعتـــبر هامـــة لتنشيط سلوك المغازلة courtship والإتصال الجنسى copulatory behavior فـــى بعض الأنواع من الحيوانات. ويوضح دور كل من FSH و LH فى تنظيم وظـــائف الخصية كالآتى:

هرمون LH : LH المعلم (^{125}I-LH) يرتبط مع خلايا ليدج (البينيـــة) ويزيـــد مستوى cyclic AMP بها (وليس فى القنيات المنوية).

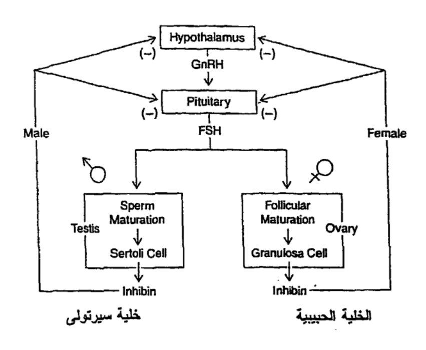
هرمون FSH : يرتبط مع خلايا سيرتولى ويزيد مستوى cyclic AMP فـــى القنيات المنوية (وليس فى الخلايا البينية). كذلك ينشط تحويـــل التستســـتيرون إلـــى دايهيدروتستسترون **5α-DHT** ، وإستراديول **E2** داخل خلايا سيرتولى. وبـــالرغم

من أن FSH يعمل أساسا على خلايا سيرتولى ، فإنه كذلك يزيد عدد مستقبلات LH فى الخلايا البينية. هرمون FSH بمفرده لا ينشط تخليق الأندروجينات فى خلايا ليدج البينية – لكنه يزيد بدرجة كبيرة أثر LH على خلايا ليدج (تآزر مع LH) فى زيادة نشاط إنزيم (3β-HSD) 3β-(OH) steroid dehyrogenase – isomerase وهو أساسى فى تخليق الإستيرويدات.

٢. **البرولاكتين Prolactin (PRL)**: يلعب البرولاكتين دورا فى "تنظيم أعداد مستقبلات LH" فى خلايا ليدج فى الخصية. فعند إزالة النخامية فى ذكور الفئران ينتج فقد مستقبلات LH فى الخصية – وحقن FSH أو LH فى هذه الفئران لا يعيد مستقبلات LH فى الخصية لكن معاملة الحيوانات المزال منها النخامية بهرمون البرولاكتين يؤدى إلى منع فقد مستقبلات LH. كذلك تثبيط إفراز الجونادوتروبينات (FSH و LH) من نخامية الفأر بالمعاملة بـ anti-GnRH أو الإستراديول أو التستسترون لا ينتج عنه فقد مستقبلات LH فى الخصية .. لكن عند تثبيط إفراز البرولاكتين (بواسطة ergot alkaloids) ينتج عنه نقص مستقبلات LH.

٣. **الإنهيبين Inhibin** (شكل ٩-٣): هو هرمون ببتيدى ينتج فى خلايا سيرتولى Sertoli بالقنيات المنوية ويعمل على تثبيط إفراز FSH من النخامية. لكن فى حالة غياب تكوين الحيوانات المنوية بواسطة الخصية (مثلا بعد تعريض الخصية للإشعاع أو العلاج الكيميائى) يرتفع مستوى FSH فى الدم (أى لايوجد إنهبين) ويبقى مستوى LH عادى. أى أن خلايا سيرتولى بمفردها لا تستطيع خفض مستوى FSH فى غياب عملية تخليق الحيوانات المنوية – مما يشير إلى أن إنتاج الإنهيبين بواسطة خلايا سيرتولى ينظم بواسطة عوامل ناتجة عن نضج الحيوانات المنوية .

وعند تحضين خلايا النخامية معمليا مع خلايا سيرتولى يثبط إفراز FSH – أى أن إفراز FSH ينظم عن طريق تنظيم رجعى سالب على النخامية بواسطة عامل مثبط مصدره خلايا سيرتولى. كذلك فإن تحضين **الخلايا الحبيبية granulosa** من حويصلات المبيض مع خلايا النخامية (سواء من ذكر أو أنثى) ينتج عنه تثبيط إفراز FSH. وعند حقن أجسام مضادة للإنهيبين (anti-I) فى الفئران من كلا الجنسين يحدث إرتفاع مستوى FSH فى الدم – أما LH فلا يتغير.



شكل (٩–٣): أدوار هرمونى FSH والإنهبين فى تنظيم وظائف الخصية والمبيض.

الوظائف البيولوجية للأندروجينات

أندروجينات الخصية مسئولة عن نمو وتطور الأنسجة والأعضاء التى تميز الذكر – فهى مسئولة عن تشكل وتطور: الجهاز البولى التناسلى فى الذكر؛ الأعضاء الجنسية الثانوية (المساعدة)؛ الأعضاء الجنسية الخارجية . وتستجيب العديد من الأنسجة الهدف لهرمون التستستيرون (T) مباشرة – لكن أحيانا فإن التستستيرون يجب أن يتحول أولا إما إلى دايهيدروتستستيرون DHT فى بعض الأنسجة أو إلى الإستراديول (E_2) فى أنسجة أخرى حيث تتوسط أثر التستستيرون على هذه الأنسجة.

وبعد الآثار الأولى للتستستيرون فى التطورات المبكرة للجنين تبقى الغدد الجنسية ساكنة حتى البلوغ حيث يزداد نشاط الغدد الجنسية إستجابة لإفراز الجونادوتروبينات من النخامية . وارتفاع مستويات الأندروجين فى الدم الناتجة هى المسئولة عن بداية تخليق الحيوانات المنوية spermatogenesis وعن نمو وتطور

الصفات الجنسية الثانوية التي يبدأ ظهورها عند البلــوغ الجنســي puberty. ومــن أدوار الأندروجينات في الذكر:

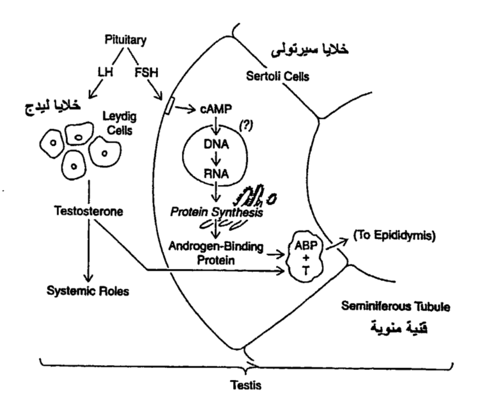
١. **تكوين الحيوانات المنوية Spermatogenesis** : حقن FSH فـــي الفئران الغير بالغة أو البالغة المزال منها النخامية يزيد بدرجة كبيرة حجم الخصيـــة (زيادة عدد خلايا سيرتولي) لكن لا يسبب ظهور الحيوانات المنوية الناضجة أو زيادة إفراز خلايا ليدج Leydig cells . فإتمام تخليق الحيوانـــات المنويـــة يحتـــاج إلـــى أندروجين (T) – بجانب **FSH** اللازم لبدء التخليق. وآلية تخليق الحيوانات المنويـــة كالآتي (شكل ٩–٤):

(أ) يرتبط **FSH** مع مستقبلات أغشية خلايا سيرتولي وينتج عن ذلـــك زيـــادة تكوين cyclic AMP (التي تنشط إنزيم بروتين كيناز protein kinase) . ويتبـــع ذلك تخليق m-RNA اللازمة لتخليق البروتين الرابـــط للأندروجيـــن androgen-binding protein (ABP)، ثم إفرازه في تجاويف القنيات المنوية.

(ب) مستقبلات **LH** في الخصية توجد في خلايا ليدج. ويؤثر LH بزيادة إنتـاج cyclic AMP وإنتاج التستستيرون (T) في خلايا ليدج – ثم يحرر التستسترون من خلايا ليدج إلى الدم الجهازي .. وكذلك يذهب جزء إلى القنيات المنوية المجـــاورة . وفي خلايا سيرتولي "يرتبط التستسترون مع البروتين الرابط" – أي أن ABP يوفـــر آلية لتراكم التستسترون فـــي خلايـــا ســيرتولي قريبـــا مـــن الخلايـــا الجرثوميـــة spermatocytes . وهذه الخلايا الجرثومية تعتمد في نضجها على الأندروجين لكنها تفتقد مستقبلات للأندروجين – لذا فإن خلايا سيرتولي تتوسط أثر التستسترون علـــى نضج الحيوانات المنوية .

(جـ) تتحرر التستسترون والبروتين الرابط من خلايا ســيرتولي عـــن طريـــق الطرد الخلوي exocytosis إلى تجاويف القنيات المنوية – ومن التجـــاويف يســـاعد البروتين الرابط في نقل التستسترون إلى البربخ . ويتم نضج الحيوانات المنوية فـــي مناطق رأس وجسم البربخ حيث تكتسب المقدرة على الإخصاب والحركة. وتحتفـــظ هذه الحيوانات المنوية بالمقدرة على الإخصاب عند تخزينها في البربخ لمـــدة شـــهر على الأقل – حيث تبقى مثبطة وغير نشطة لوجود العديد من البروتينات المثبطة فـــي إفرازات البربخ. حركة هذه الحيوانات المنوية ونشاطها تحدث عنـــد قـــذف الســـائل المنوي نتيجة تخفيف هذه البروتينات المثبطة بواسطة إفرازات الحويصلات المنويـــة

والبروستاتا وغيرها التى تحمل الحيوانات المنوية إلـــى خـــارج الجـــهاز التناســـلى الذكرى.



شكل (٩-٤) :تأثيرات الجونادوتروبينات (FSH و LH) علـــى خلايـــا ســـيرتولى وخلايا ليدج فى الخصية.

٢ . تشكل المخ Brain Differentiation: خـــلال المراحـــل الجنينيـــة الأولى تنشط خصية الجنين بواســـطة هرمـــون مفـــرز مـــن مشـــيمة الأم يســـمى جونادوتروبين مشيمة الإنسان human chorionic gonadotropin (HCG) –

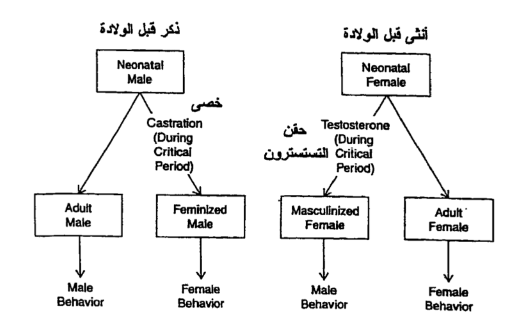
وتنتج كميات متوسطة من التستسترون طوال المرحلة الجنينية "إبتداء من الأسبوع السابع" وتستمر لمدة ١٠ أسابيع أو أكثر قليلا بعد الولادة. بعد ذلك ينتج قليل جدا من التستسترون من الخصية خلال الطفولة حتى عمر ١٠-١٣ عاما تقريبا .. ثم ينتج بدرجة كبيرة عند البلوغ الجنسى . والهرمون المفرز فى المرحلة الجنينية يسبب تطور الجسم ويعطيه خواص الجسم الذكرى – وتهبط الخصية فى كيس الصفن خلال الشهرين الأخيرين من الحمل تحت تأثير التستستيرون.

وبجانب تأثيره على الخواص الجسمية فإن التستستيرون المفرز فى المرحلة الجنينية يؤثر على الجهاز العصبى المركزى ويسبب تغييرات فسيولوجية وسلوكية مستديمة. ففى **ذكور** الثدييات البالغة تفرز الجونادوتروبينات (FSH, LH)عامة من النخامية **بطريقة منتظمة tonic secretion** – فى حين أنه فى **إناث** الثدييات البالغة تفرز الجونادوتروبينات من النخامية بطريقة **دورية cyclic** أى أن كمية الجونادوتروبينات المفرزة تتبع نمط متكرر دوريا خاص بالنوع. وإفراز الجونادوتروبينات بطريقة دورية تحدد ظهور السلوك الجنسى الدورى ودورة المبيض فى نضج البويضات والتبويض وكذلك نمو الرحم الدورى. وهذه الإختلافات بين الذكور والإناث سببها تأثيرات لهرمون **التستستيرون على مستوى الهيبوثالامس:**

(أ)**فالنخامية** غير مسئولة عن إفراز الجونادوتروبينات بطريقة دورية أو غير دورية. فعند نقل النخامية من فأر ذكر أو أنثى إلى الجنس الآخر لا يؤثر على العمليات التناسلية فى أى من الجنسين.

(ب)**الهيبوثالامس هى المسئولة** عن هذه التغيرات (**شكل ٩-٥**): (١) فعند **خصى** جنين الفأر الذكر وهو فى الرحم (أى إزالة مصدر التستستيرون فى مرحلة حرجة من تشكل المخ) تفرز الجونادوتروبينات عند سن البلوغ بطريقة **دورية** كما فى حالة الأنثى – كذلك يحدث له سلوك جنسى أنثوى عند البلوغ عند الحقن بهرمون الإستراديول. **حقن التستسترون** بجرعة عالية مرة واحدة "فى أنثى الفأر" فى مرحلة حرجة (وهى فى الرحم أو بعد أيام قليلة من الولادة) ينتج عنه عند البلوغ عدم إفراز الجونادوتروبينات بطريقة دورية – كذلك تظهر هذه الإناث السلوك الجنسى للذكر (القفز mounting على إناث أخرى). كذلك تحدث هذه التأثيرات عند غرس التستسترون فى الهيبوثالامس وليس فى أى مكان آخر.

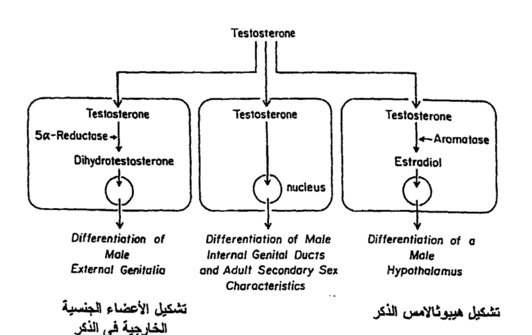
(جـ) المبيض غير مسئول عن هذه التغيرات: فعند غرس المبيض فى فأر ذكر بالغ حدث له "خصى قبل الولادة" (أو فى أنثى بالغة أزيل منها المبايض) فإن ذلك لا يؤثر على وظيفة المبيض المغروس – أى يحدث تبويض بطريقة طبيعية. أما عند غرس المبيض فى فأر ذكر بالغ حدث له "خصى بعد الولادة" بفترة طويلة (بعد المرحلة الحرجة) لا يحدث تبويض فى المبيض المغروس.



شكل(٩-٥): تأثيرات الخصى والمعاملة بالتستستيرون فى أجنة الفئران على سلوك الذكور والإناث عند البلوغ.

مما سبق يتضح أن التستستيرون المفرز من خصية الجنين كيف الجهاز العصبى (الهيبوثالامس) بطريقة تجعل إفراز الجونادوتروبينات من النخامية (عند البلوغ) تحدث بطريقة منتظمة **tonic** بدلا من طريقة دورية cyclic. أى أن التستستيرون يشكل الجهاز العصبى المركزى (CNS) إلى النمط الذكرى وأن التشكل يحدث فى الهيبوثالامس (androgen differentiation of the hypothalamus) .

تشكل الهيبوثالامس المذكرة يحدث عن طريق تحـــول التستمســترون (T) إلـــى الإستراديول (E_2) – ويتم ذلك بواسطة إنزيم أروماتيز aromatase الموجــود فـــى المخ (الهيبوثالامس) (شكل ٩-٦) . وعند حقن التستسترون المعلم (^3H-T) نجده فـــى المخ فى صورة إســـتراديول معلـــم (^3H-E_2). هرمـــون dihydrotestosterone (DHT) الذى لا يتحول إلى E_2 لا يؤثر على تشكل الهيبوثالامس. أى أن هرمـــــون التستسترون يعمل كبادئ هرمـــون لتخليــق الإســـتراديول فـــى المـــخ ، ولتخليــق الدايهيدروتستسترون DHT (شكل ٩-٧) فى بعض الأنسجة مثل الأعضاء الجنســية الخارجية.



شكل (٩-٦) : هرمـــون التستســترون قـــد يكـــون بـــادئ هرمـــون لـــــهرمونى الدايهيدروتستسترون (DHT) والإستراديول.

Testosterone — 5α-REDUCTASE → Dihydrotestosterone

شكل (٩-٧) : تحول هرمون التستستيرون إلى **DHT** على مستوى الخلية.

٣. الأثر على الجهاز العصبي: بجانب آثار الأندروجينات على تشكل الجهاز العصبي المركزي (الذي يحدث قبل الولادة في الرحم) تعمل الإندروجينات عن طريق مورد رجعي سالب لتثبيط إفراز الجونادوتروبينات من النخامية – ويزداد إفراز الجونادوتروبينات بعد إزالة الخصية.

وتوجد مستقبلات للأندروجين في أنوية الخلايا في مخ الفقريات حيث تعمل الأندروجينات على تنشيط السلوك الجنسي. فمثلا غرس حبيبات الأندروجين في مناطق خاصة في مخ الدجاج تظهر سلوك التزاوج copulatory behavior. وفي اليمام (doves) يعتمد سلوك المغازلة courtship في الذكر على أثر الأندروجين على مكان خاص على الهيبوثالامس – عنف المغازلة (aggressive) يعتمد على التستسترون ، أما نشاط البحث عن العش فيعتمد على الإستراديول الناتج من تحول التستسترون. والأندروجينات تلعب دورا هاما في تكوين وإبقاء السلوك الهجومي aggressive behavior وسيطرة الذكر male dominance في معظم الطيور – وهذا السلوك الجنسي الهجومي يقل بعد الخصي لكن يعود بعد المعاملة بالأندروجينات.

وتوجد مراكز (أنوية) خاصة في الفقرات القطنية الخامسة والسادسة في الحبل الشوكي لذكور الفئران – وتحتوي على خلايا عصبية حركية motoneurons التي

تمد العضلات المخططة فى القضيب. وتعمل الأندروجينات على هذه الخلايا العصبية الحركية لتنشيط القضيب أثناء التزاوج.

٤. التأثيرات البنائية Anabolic Effects: المكان الرئيسى لفعل الإندروجينات (خارج الأنسجة التناسلية) هى **العضلات الهيكلية** – وهذا يفسر جزئيا الإختلافات فى وزن الجسم بين الذكر والأنثى فى عديد من الأنواع. كذلك أثر التستسترون على زيادة نمو عضلات وغضاريف الحنجرة فى الإنسان يسبب زيادة عمق الصوت فى الذكر. العضلات الهيكلية لا تستطيع تحويل التستسترون إلى دايهيدروتستسترون – لذا فمن المحتمل أن التستسترون له تأثير بنائى مباشر على العضلات. وآثار الأندروجينات على نمو العضلات سببها هو مقدرتها على زيادة إبقاء نيتروجين (N) الغذاء عن طريق تخليق البروتين. وقد أمكن تحضير مشتقات عديدة من الأندروجينات لاستخدامها فى تنشيط نمو الجسم بدون إحداث آثار أندروجينية. وتسمى هذه المركبات anabolic steroids (أى الإستيرويدات البنائية أو المنشطة للنمو).

كذلك يشجع التستسترون نمو العظام بشكل كبير خاصة أثناء البلوغ حيث يزيد من ترسيب الكالسيوم بالعظام – ويسبب نمو المادة البينية matrix نتيجة لتأثير التستسترون على تنشيط بناء البروتين. وقد يستعمل هرمون التستسترون فى علاج هشاشة العظام فى مرحلة الشيخوخة فى الذكور. ومن التأثيرات غير المباشرة لفعل التستسترون البنائى للبروتين هو زيادة معدل التمثيل الأساسى BMR بنحو ١٥% بسبب تنشيطه للإنزيمات التى تزيد حيوية ونشاط الخلايا.

٥. تكوين كرات الدم الحمراء Erythropoiesis : الأندروجينات تنشط تكوين كرات الدم الحمراء بطريق مباشر على نخاع العظام، وبطريق غير مباشر عن طريق تنشيط إنتاج هرمون الإرثروبويتين فى الكلية . لذا فإن تركيز كرات الدم الحمراء أعلى فى الذكور عنه فى الإناث.

٦.الصفات الجنسية الثانوية Secondary Sex Characteristics:
التطورات الكبيرة والتغيرات فى السلوك التى تحدث فى الذكر عند البلوغ الجنسى سببها زيادة إفراز التستسترون من الخصية والذى يؤثر على أنسجة هدف خاصة. وإختلاف الصفات الجنسية الثانوية بين الذكر والأنثى توجد فى جميع الفقريات –

وهذه الإختلافات عادة عبارة عن تحورات فى الغطاء الخارجى أو ما تحته من الأنسجة (تلون الجلد – لون الشعر وتوزيعه وخشونته – تكوينات جلدية خاصة مثل القرون والمنقار والمخالب ... إلخ).

(أ) الأعضاء الجنسية Sex Organs – الغدد الجنسية المساعدة (accessory) تعتمد على التستسترون لإنتاج إفرازات تضاف للسائل المنوى – فتؤثر الأندروجينات على تنشيط تكوين الشبكة الإندوبلازمية فى خلايا البروستاتا والحويصلات المنوية .. وآثار التستسترون على البروستاتا يزداد بدرجة كبيرة بواسطة البرولاكتين . ويحتوى الحيوان المنوى على كمية قليلة من السيتوبلازم ولذا يحتاج إلى مصدر غذائى من السائل المنوى – ويفرز **الفركتوز** (وهو مصدر الطاقة الرئيسى للحيوانات المنوية) من الحويصلات المنوية تحت تأثير التستسترون. كذلك يزداد حجم الأعضاء الجنسية الثانوية (مثل القضيب وكيس الصفن) تحت تأثير التستسترون أو الدايهيدروتستسترون .

(ب) الجلد والشعر: يختلف لون الجلد من جنس لآخر فى معظم الفقريات (خصوصا الطيور والأسماك). وتغير لون الجلد يحدث عادة "خلال موسم التناسل" ويعتمد على الأندروجين. وتزداد **خشونة شعر** بعض الحيوانات بواسطة الأندروجينات. كذلك تؤثر الأندروجينات على **نمط نمو الشعر** – فتنشط الأندروجينات نمو شعر الذقن وشعر الإبط axilla وشعر العانة pubic hair (وهذه تنمو كذلك فى الإناث تحت تأثير الأندروجينات من الأدرينال). كذلك تسبب الأندروجينات ظهور الصلع baldness فى الذكور فى حالة الإستعداد الوراثى .. وقد يظهر فى الإناث فى حالة زيادة إفراز الأندروجينات من الأدرينال.

وتنشط **الغدد الدهنية** sebaceous glands بواسطة الأندروجينات. ويظهر "حب الشباب acne" فى الذكر فى مرحلة البلوغ الجنسى – وسبب ذلك هو زيادة نشاط الغدد الدهنية نتيجة زيادة مستوى الأندروجينات فى الدم . وقد وجد حديثا إمكان تحويل DHEA إلى androstenedione والتستسترون و DHT (الأكثر نشاطا) فى الغدد الدهنية فى الإنسان – ويتم ذلك بواسطة إنزيم Δ^5-3β(OH) steroid dehydrogenase **(3-βHSD)** . ويزداد نشاط هذا الإنزيم فى الغدد الدهنية فى جلد الرأس scalp فى حالة الصلع وربما فى الغدد الدهنية فى الجلد فى حالة حب الشباب.

(جـ) القرون **Antlers** : نموها فى بعض أنواع الغزلان يحدث تحت تـأثير الأندروجينات.

(د) **الغدد اللعابية تحت الفك الأسفل:** فى الخنزير البرى boar تستعمل الغدد اللعابية مركبات إستيرويدية (غير أندروجينية) مصدرها الخصية وتفرزها فى اللعـاب – حيث تعمل كمركبات جاذبة للجنس الآخر sex attractants.

(هـ) **رقعة الإحتضان Brood Patches:** فى بعض الطيور خلال موسم التناسل يسقط الريش فى منطقة البطن ويزداد سمك الجلد ويزداد ورود الدم لها ولـــذا "ترتفع درجة حرارتها" – وزيادة الدفء تساعد على فقس البيض. وفى بعض الأنواع التى يتناوب فيها الأنثى والذكر فى الرقاد على البيض (مثل الســـمانquail) يحـــدث تآزر بين الإستروجينات والبرولاكتين (فى الأنثى) وبين الأندروجينات والـــبرولاكتين (فى الذكر) لتكوين رقعة الإحتضان.

آليات عمل الأندروجينات Mechanisms of Action

كما هو الحال فى الهرمونات الإستيرويدية الأخرى يرتبـــط الأندروجيـــن مـــع مستقبلات فى "السيتوبلازم والنواة" لتنشيط عمليات النسخ والترجمة المرتبطة بتخليـــق البروتين. ومن الغريب أن العضلات الهيكلية لا تحتوى علـــى مســـتقبلات خاصـــة للأندروجين – وذلك على الرغم من أن الأندروجينات لها تأثير بنائى فى عديد مـــن العضلات الهيكلية. ومن المحتمل أن الآثار البنائية للأندروجينات علـــى العضـــلات الهيكلية سببها هو قيامها بالمنافســـة علـــى مســـتقبلات الجلوكوكورتيكويـــدات فـــى السيتوبلازم وتمنع تأثيرها الهدمى على العضلات.

مضادات الأندروجينات Antiandrogens

من أكثر مضادات الأندروجين فعالية هى "مشـــتقات البروجســـترون" – وهـــذه المشتقات لها نشاط أندروجينى ضعيف لكنها تثبط أثر التستسترون **باحتلال مســـتقبله.** ومن أكثر مضادات الأندروجين فعالية هى خـــلات الســـيبروتيرون cyproterone acetate (**شكل ٩–٨**):

Cyproterone Acetate

شكل(٩-٨):التركيب الجزيئى لخلات السيبروتيرون Cyproterone Acetate – أحد مضادات الأندروجين النشطة.

١. عند معاملة الفأر الحامل بهذا المركب فإن **الأجنة الذكور** تصبح مؤنثة المظهر feminized – وعند وصول هذه الأجنة إلى سن البلوغ فإنها تسلك سلوك الأنثى.

٢. معاملة **الذكر الناضج** بمضادات الأندروجين يسبب ضمور الحويصلات المنوية والبروستاتا وغيرها من الأعضاء الهدف المستجيبة للأندروجين.

٣. عند المعاملة بمضادات الأندروجين "يزداد إفراز الجونادوتروبينات" من النخامية كما يحدث عند الخصى– وفى ذكور الإنسان يسبب فقد الرغبة الجنسية libido.

واستعملت مضادات الأندروجين بنجاح فى علاج زيادة نمو الشعر hirsutism وأعراض الذكورة virilization فى الإناث. كذلك المعاملة بهذه المركبات تثبط تكوين حب الشباب والصلع فى الذكور. وقد استعملت هذه المركبات بنجاح جزئى لعلاج **البلوغ المبكر** – لكنها تثبط الآثار البنائية للأندروجينات وهذا يحول دون استعمالها فى علاج البلوغ المبكر.

التحكم فى الخصوبة فى الذكر:

منع الخصوبة فى الذكر بواسطة المعاملة الهرمونية يجب أن ينحصر فى **منع تخليق الحيوانات المنوية** "بدون آثار جانبية غير مرغوبة" – لكن لم يتحقق هذا الهدف حتى الآن. فهرمون التستسترون هو المسئول المباشر عن إستمرار عملية تخليق الحيوانات المنوية لذا فإن معظم الطرق لمنع الخصوبة توجه لتثبيط تخليق التستسترون أو تثبيط أثره على الخصية – [هذه تتضمن: تثبيط واحد أو أكثر من الإنزيمات المشتركة فى التخليق ؛ إنتاج أجسام مضادة ضد التستسترون أو الجونادوتروبينات أو GnRH ؛ إنتاج مضادات لمستقبلات الأندروجين أو مستقبلات GnRH]. وهذه الطرق لها مشاكل– فعند **إنخفاض مستوى التستسترون** تتوقف كل الآثار الخاصة بالأندروجين فى الجسم مثل فقد الرغبة الجنسية ، هدم عضلات الجسم ، فقد نيتروجين الجسم ، حدوث هشاشة العظام osteoporosis .. إلخ.

وقد وجد أن مشتقات GnRH زائدة الفاعلية superactive التى طورت أصلا لزيادة الخصوبة تسبب آثارا عكسية (antifertility). ومن أسباب ذلك: أنها تقلل حساسية الخلايا المفرزة للجونادوتروبينات gonadotrophs فى **النخامية** وبالتالى تسبب نقص مستوى الجونادوتروبينات والتستسترون فى الدم ؛ وتسبب فقد كبير فى مستقبلات LH فى الخصية.

ومن المحتمل أن يصبح **الجوسيبول gossypol** (شكل ٩-٩) من أفضل المركبات إستعمالا فى المستقبل. والجوسيبول مركب فينولى تم عزله من نبات وبذرة القطن. ويعمل هذا المركب على تثبيط نشاط **إنزيم لاكتات ديهيدروجيناز lactate dehydrogenase (LDH)** فى الحيوان المنوى (هذا الإنزيم لازم لتوفير الطاقة لحركة ونشاط الحيوانات المنوية). ولا يؤثر الجوسيبول على مستوى الهرمونات الجنسية أو الرغبة الجنسية .. كذلك فإن أثره على منع الخصوبة أثر عكسى تماما .

الخلل فى وظائف الخصية

نقص نشاط الغدد الجنسية Hypogonadism:

١. قد ينتج عن "فشل فى إفراز الجونادوتروبينات" من النخامية بسبب: خلل فى الخلايا المفرزة للجونادوتروبينات فى الغدة ؛ أو خلل فى الهيبوثالامس وينتج عنه فشل فى إفراز GnRH.

شكل (٩-٩):التركيب الجزيئى للجوسيبول Gossypol – أحد المركبات المحتمل إستعمالها لمنع الخصوبة فى الذكر.

٢. وقد يحدث بسبب خلقى (عند الولادة) ويؤدى إلى عدم تكوين خلايا ليدج ويؤدى إلى شبه خنوثة فى الذكر ؛ وقد يحدث خلل فى خلايا ليدج (بعد البلوغ) وقد يؤدى إلى العجز الجنسى .. وقد يحدث نتيجة الإصابة بإلتهاب الغدة النكفية mumps.

زيادة نشاط الغدد الجنسية Hypergonadism:

١. أولى – قد ينتج عن أورام تفرز كميات زائدة من الأندروجينات – كذلك قد يوجد فى الذكر أورام تفرز إستروجينات (feminizing tumors).

٢. ثانوى – قد ينتج عن أى من العوامل التى تؤدى إلى زيادة إفراز الجونادوتروبينات من النخامية.

وأهم حالات الخلل فى وظائف الخصية ما يلى :

١. **شبه الخنوثة فى الذكر** : توجد ثلاثة أسباب رئيسية لحدوثها

(أ) خلل فى تخليق التستسترون : نقص فى خلايا ليدج ؛ فقد فى أى من الإنزيمـــات اللازمة لتخليق التستسترون (خمسة أنزيمات).

(ب) خلل فى عدد أو نشاط "مستقبلات الأندروجين".

(جـ) فقد أو قلة نشاط عامل إضمحلال قنـــوات ميلـر Müllerian regression factor.

٢. تضخم الثدى فى الذكر:

(أ) فى الفترة قبل الولادة neonatal – بسبب هرمونات الأم التى تصل إلى الجنين.

(ب) قبل البلوغ prepubertal – بسبب تحويل الأندروجينات (المنتجة فى الخصيـــة والأدرينال) إلى إستروجينات فىالأنسجة السطحية.

(جـ) بعـد البلـوغ adolescence – قـد يكـون ســـببها: زيـــادة نســـبة الإستراديول/التستسترون التى قد تحدث مع التقدم فى العمر بعـــد ٤٥ عـام ؛ أورام مفرزة للبرولاكتين ؛ التعرض لمصادر من الإســتيروجينات ؛ تدخيـن الماريجوانـا Marihuana (مخدرات).

٣. ورم حميد فى البروستاتا Benign Prostatic Hyperplasia :

تزداد هذه الحالة فـــى الرجـال عنـد التقـدم فىالعمـر – وسـببها زيـادة نسـبة الإستراديول/الأندروجين مع التقدم فى العمر. وزيادة الإستروجين **يزيد مســـتقبلات الأندروجين** فى غدة البروستاتا – ويؤدى ذلك إلى زيادة إرتبـــاط الجونادوتروبينـــات (الدايهيدروتستسترون) مع خلايا الغدة وبالتالى تضخمها. أى أن زيـــادة مســتقبلات الأندروجين يسمح بتراكم الإندروجين بالغدة بالرغم من نقص مستوى الأندروجيـــن مع التقدم فى العمر.

٤. إختفاء الخلايا الجرثومية فى المرحلة الجنينية – أى تحتـــوى القنيـات المنوية على خلايا سيرتولى فقط .. ويزداد مستوى FSH فى الـــدم لعـدم تكويـن هرمون الإنهبين .

٥. وجود ورم خبيث فى الأدرينال منتج للإستروجين – وهذا يثبـط إفـراز الجونادوتروبينات من النخامية عن طريق مورد رجعى سالب ويؤدى إلـــى ضمـــور الخصية.

تأثير المخدرات: cannabinoids مواد توجد فى الماريجوانـــا Marihuana وتثبط نشاط الخصية فى كل الفقريات التى درست حيث **تنقص تخليق التستســـترون** (T) فى الخصية – ويصاحب ذلك نقص الهرمون فى الـــــدم وضمـــور البروســـتاتا والحويصلات المنوية والبربخ. وتعاطيها لفترة طويلة ينقص تخليق الحيوانات المنويـة وتركيزها فى السائل المنوى (الأثر عكسى reversible). وفـــى الفـئران تخفــض الخصوبة وتزيد نسبة الشذوذ الكروموزومى chromosomal abnormalities فـــى الفئران المعاملة وفى نسلها من الذكور. أى أنها تسبب **طفرات وراثيـــة** تنتقــل إلـــى النسل.

إدمان الكحوليات Alcoholism : قد يؤدى إلى إختلال فى الغدد الجنســـية ربما عن طريق إحداث نقص فى عدد مستقبلات الجونادوتروبينات فى خلايا ليدج.

□ □ □

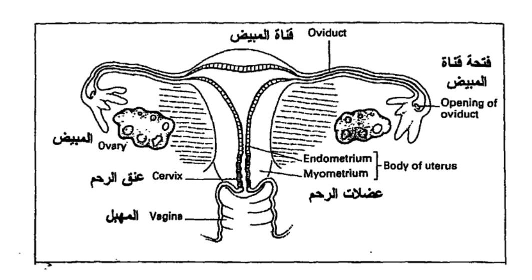
هرمونات الجنس الأنثوية
Female Sex Hormones

التناسل فى الإناث ينقسم إلى مرحلتين رئيسيتين: الأولى إعـــداد جســـم الأنثـــى للإخصاب والحمل والثانية فترة الحمل نفسها. والتنظيم الهرمونى للتناسل فى الأنثـــى يعتمد على ثلاثة مجاميع من الهرمونات وهى: هرمونـــات الــهيبوثالامس المحـــررة للجونادوتروبينات GnRH ؛ جونادوتروبينات الغدة النخامية وتشـــمل FSH و LH وتفرز إستجابة لـــ GnRH ؛ هرمونات المبيض وهى الإستروجين والبروجســـترون وتفرز إستجابة للجونادوتروبينات . وهذه الـــهرمونات المختلفـة لا تفــرز بصـــورة مستمرة ثابتة خلال الحياة التناسلية للأنثى – لكن تفرز بصورة دورية cyclic خـــلال مراحل معينة من العمر.

تركيب الجهاز التناسلى الأنثوى (شكل ٩-١٠)

يتكون من زوج من **المبايض ovaries** التى تؤدى وظائف هرمونية ووظـــائف تكوين الأمشاج gametogenesis. وعند التبويض ovulation تتحرر البويضـــات ova من المبيض إلى التجويف البطنى حيث تجد طريقـــها إلـــى **قنـــوات المبيـــض oviducts** (أو أنابيب فالوب Fallopian tubes) القريبة. وإخصـــاب البويضـــات fertilization يحدث أثناء انتقالها فى قنوات المبيض وذلـــك بواســـطة الحيوانـــات

المنوية التى سبق وضعها فى **المهبل vagina** أثناء التزاوج. وإذا حدث إخصاب تنغرس البويضة المخصبة (الزيجوت zygote) داخل البطانة الداخلية **للرحم uterus** حيث تتطور إلى جنين fetus.



شكل (٩-١٠) :الأعضاء التناسلية فى أنثى الإنسان.

١. **المبيض Ovary** : عبارة عن زوج من الغدد بيضية الشكل وزن الواحد منها نحو ٨-١٢ جم فى المرأة ، ١١-١٨ جم فى البقرة ، ٢-٣ جم فى النعجة ، ٧٠-٩٠ جم فى الفرسة ، ٤-١٢ جم فى الكلبة . وتتأسس كفاءة المبيض فى تكوين البويضات فى أنثى الإنسان فى مرحلة جنينية مبكرة – لكن الدور الهرمونى للمبيض لا يحدث إلا عند البلوغ الجنسى . ويحتوى المبيض عند الولادة على حوالى ١ مليون **خلية بيضية oocyte**/ مبيض – وعند البلوغ على حوالى ٢٥٠,٠٠٠ خلية بيضية غير ناضجة / مبيض. نسبة قليلة جدا من هذه الخلايا البيضية الغير ناضجة هى التى ستتحول إلى "بويضات ناضجة mature egg cells". وعادة يحدث تبويض بويضة واحدة ovum فى كل دورة تناسلية – أى أنه خلال سنوات نشاط المبيض (من البلوغ

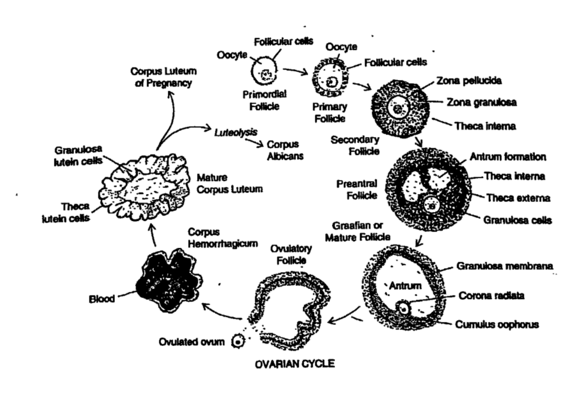
حتى توقف الطمث menopause) يفرز المبيض حوالـــى ٤٠٠ – ٥٠٠ بويضـــة، والباقى (٩٩,٩%) يحدث لها رتق أو إنسداد (إضمحلال) **atresia** وبالتـــالى عـــدم تحرر البويضات من الحويصلات.

ويتكون المبيض من جزئين: **طلائى** epithelial وهو يرتبط بتكويـــن الخلايـــا الجرثومية فى المبيض وكذلك بتوفير بيئة مغذية للخلايا البيضية .. وأيضـــا مصـــدر هام للهرمونات فى مراحل معينة من الدورة التناسلية فى الأنثـــى ؛ ونســـيج أوســـط يتشكل إلى **النسيج البينى** interstitial tissue وهـــو المصـــدر الرئيســـى لإنتـــاج الإستيروجينات فى المبيض.

وعند الولادة توجد كل خلية بيضية محاطة بطبقة واحدة مـــن خلايـــا مفلطحـــة مشتقة من الخلايا الطلائية وهى **الخلايا الحبيبيـــة granulosa cells** – والخليـــة البيضية والطبقة المحيطة بها تسمى **الحويصلـــة الأوليـــة primordial follicle** (**شكل ٩-١١**). وتقع هذه الحويصلات بالقرب من السطح الخارجى للمبيض (القشرة) لكن تنفصل عن بعضها بواسطة أنسجة ضامة وبينية. ثم تتحـــول الخلايـــا الطلائيـــة الحويصلية المحيطة بالخلية البيضية من خلايا مفلطحة إلى خلايا مكعبة وتتحول مـــن حويصلات أولية إلى **حويصلات إبتدائية primary follicles** تبقى معظمها مثبطـــة على هذه الحالة حتى البلوغ أو حتى توقف الطمث إذا لم يحدث لها تشكل أو تطـــور آخر. وبعد البلوغ الجنسى ونتيجة التنشيط الهرمونى مرة خلال كـــل دورة مبيضيـــة تتطور ٦-١٢ حويصلة إبتدائية إلى **حويصلات ثانويـــة secondary follicles** – وهذه تتضمن زيادة فى حجم الخلايا البيضية وفى عـــدد طبقـــات الخلايـــا الحبيبيـــة المحيطة بها. وخلال تطور هذه الحويصلات الثانوية تفرز الخلايـــا الحبيبيـــة مـــادة مخاطية تكون **المنطقة الشفافة zona pellucida** حول الخلية البيضية – وتكـــون الخلايا الحبيبية زوائد بروتوبلازمية تخترق المنطقة الشفافة وتتصـــل مـــع الغشـــاء البلازمى للخلية البيضية.

وفى الحويصلات المقدر لها مزيد من النضج تستمر الخلايا الحبيبية فى الزيـــادة فى العدد. وفى نفس الوقت فإن النسيج البينى المجاور للحويصلة يرتب بطريقة متحدة المركز حول الحويصلة لتكون **الغمد الحويصلى theca folliculi**. والخلايا الغمديـــة المجاورة للحويصلات تسمى **الغمد الداخلى theca interna** – وهذا يبقى منفصـــلا عن الخلايا الحبيبية بواسطة طبقة قاعديـــة basement lamella. ويحـــاط الغمـــد

الداخلى بطبقة خارجية إضافية من الخلايا البينية تسمى **الغمد الخارجى theca externa** والتى تتحد تدريجيا مع نسيج المبيض. إستمرار تكاثر الخلايا الحبيبية وإندماج الخلايا البينية المحيطة مع الغمد الحويصلى يصاحبه تراكم السوائل فى فراغات داخل الخلايا الحبيبية. ومع تضخم الحويصلة يتكون **تجويف antrum** واحد كبير. الخلايا الحبيبية الملاصقة للبويضة تشكل الخلايا الحبيبية التاجية – أما الخلايا الحبيبية التى تتصل بالغمد المحيط فتكون **الغشاء المحبب granulosa membrana**. ويقوم جسر من الخلايا الحبيبية بوصل الخلايا الملاصقة للبويضة مع الغشاء المحبب مكونا **الركام البيضى cumulus oophorus** – ويفصل هذا الإتصال عند التبويض وتطرد البويضة مع الطبقة المحيطة من الخلايا الحبيبية (والتى تسمى **التاج المتشعع corona radiata**). والحويصلة المكتملة النضج تسمى **حويصلة جراف Graafian follicle**.



شكل (٩-١١) : دورة حويصلات المبيض فى الثدييات العليا.

أثناء كل دورة مبيضية تكمل خلايا بيضية مختارة **الإنقسام الإختزالى meiosis الأول** مما يسبب طرد الجسم القطبى (polar body) الأول وتكوين **خليــة بيضيــة ثانوية secondary oocyte** تحتوى على معظم السيتوبلازم – وهذا الإنقسام يتــم إكماله قبل التبويض بفترة قصيرة. الخلية البيضية الثانوية تدخل فى الحال **الإنقســام الإختزالى الثانى**. وهذه العملية تتوقف فى الطــور المتوســط (metaphase) إلا إذا حدث إخصاب بعد التبويض – ويطرد الجسم القطبى الثانى إذا تم إخـــتراق الخليــة البيضية بواسطة حيوان منوى. واندماج الخلية البيضيــــة **أحاديــة الكروموزومــات haploid** مع الحيوانات المنوية أحادية الكروموزومات لتكوين الزيجوت يعيد مرحلة **ثنائية الكروموزومات diploid state**.

وبالرغم من أن العديد من الحويصلات تبدأ فى النضج أثناء كل دورة شهرية (أو مبيضية) فإن "حويصلة واحدة هى التى تسود" عادة وتستمر فى النمو لتكوين البويضة – فى حين تصبح الحويصلات الأخرى atretic غير قابلة للإنفجار وتضمر وتختفــى مع الوقت. أى أن الحويصلة المبيضية المختارة للتبويض تشتق من مجموعـــة مـــن الحويصلات النامية والتى تختار بالتالى من مجموعة من حويصلات أولية غير ناميــة تكونت خلال التطور الجنينى.

وبعد انفجار الحويصلة الناضجة وتحـــرر البويضـــة أثنـــاء التبويــض تمتلــئ الحويصلـــة فـــورا بـــالدم مكونـــة مـــا يســـمى **بالجســـم الـــنزفى corpus hemorrhagicum**. ويزداد عدد الخلايا المحببة والخلايا الغمدية بسرعة ويمتــص الدم المتجلط. ثم تبدأ الأوعية الدموية من الغمد فى إختراق الخلايا المحببة والتى تبــدأ فى تجميع (تراكم) كميات كبيرة من الكولسترول والتى تؤدى إلـــى تكويــن **الجســم الأصفر corpus luteum**.

٢. قنوات المبيض Oviducts (قنوات فالوب) (شكل ٩-١٠): فى أنثــى الإنسان يوجد زوج من قنوات المبيض طول كل منها حوالى ١٠ سم وملاصقة للجزء العلوى الجانبى للرحم. طرف قناة المبيض المهدب fimbriated المتجه ناحيةالمبيض (أى فتحة قناة المبيض) ينتشر فوق معظم السطح الأوســـط للمبيــض – وحركـــات الأهداب الموجية تساعد على نقل البويضات إلى تجاويف قنوات المبيــض. وتتكـــون قنوات المبيض من طبقات عضلية طولية ودائرية ومغطاة بغشاء طلائى عمادى بسيط مكونا طبقة الغشاء المخاطى mucosa. وتتحرك خلايا الغشاء المخاطى المهدبة " فى

إتجاه الرحم" ولذا تنتقل البويضات بسرعة ناحية الرحم. ويحدث **الإخصاب** في قنوات المبيض.

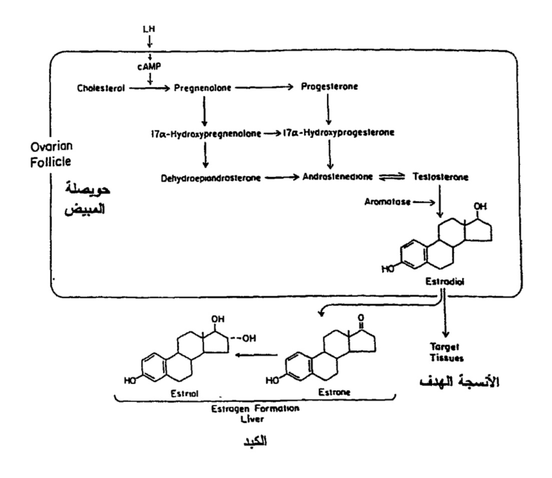
٣. **الرحم Uterus:** الرحم المتصل مع قنوات المبيض هو عضو عضلي سميك الجدار ويعمل كمكان لتطور الجنين وكعضو مفرز للهرمونات خلال فترة الحمل. معظم الرحم يتكون من عضلات ملساء هي **عضلات الرحم myometrium**. وتغطى عضلات الرحم من ناحية الطبقة المخاطية بواسطة **بطانة الرحم endometrium** التي تتكون من نسيج ضام وشبكة كثيفة من الأوعية الدموية – وتغطى بطانة الرحم بالتالي بطبقة طلائية بسيطة. ويختلف سمك بطانة الرحم بدرجة هائلة خلال الدورة الشهرية استجابة لهرمونات المبيض. كذلك يختلف سمك عضلات الرحم بدرجة كبيرة أثناء الحمل .

هرمونات المبيض الإستيرويدية

حويصلة المبيض مصدر لثلاثة أنواع من الهرمونات الإستيرويدية وهي: "الإستروجينات ، البروجسترون ، والأندروجينات" . الكميات النسبية من كل مجموعة تختلف خلال الدورة الشهرية وتختلف بدرجة كبيرة خلال الحمل. ففي **الفترة الحويصلية follicular phase** يكون الإستراديول estradiol (E_2) هو الهرمون الرئيسي المفرز من المبيض. أما في **فترة الجسم الأصفر luteal phase** وفي فترة **الحمل pregnancy** يصبح البروجسترون (P) progesterone هو الهرمون الإستيرويدي الرئيسي المفرز.

١. **تخليق الإستروجين** (أشكال ٩-١٢ ، ٩-١٣): توجد نظرية إنتاج الإستروجينات من نوعين من الخلايا (2-cell theory) كالآتي: **الخلايا الغمدية thecal cells** تنتج الإندروجينات (19-C) .. التي تنتقل إلى **الخلايا الحبيبية granulosa cells** حيث تتحول إلى إستراديول (18-C) . وتحتوي الخلايا الحبيبية على "aromatase system" نشط لتحويل الأندروجينات إلى إستراديول E_2 – ويزداد هذا النشاط في الخلايا الحبيبية مع التقدم في نضج الحويصلات . ويزداد إنتاج الإستراديول بواسطة الحويصلة في "مرحلة ما قبل التبويض preovulatory phase" ويصل أقصاه وقت **التدفق الفجائي لهرموني LH/FSH (LH/FSH surge)** . ويسود مستوى الأندروجين والإستروجين قبل التعرض لمستويات عالية من LH –

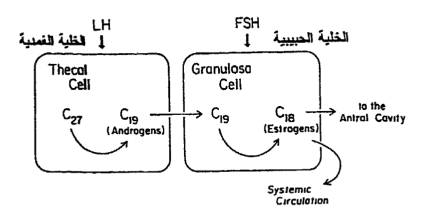
وبعد تدفق LH الفجائى وخلال مرحلـــة الجســم الأصفــر مــن الـــدورة يصبـــح البروجسترون هو الهرمون الرئيسى الناتج.



شكل (٩-١٢) : التخليق الحيوى وتمثيل هرمون الإستراديول.

وخلال الحمل تصبح المشيمة placenta مصدر آخر للإستروجينات فى إنـــاث الإنسان ، وفى الأفراس والأبقار والأغنام والماعز والخنازير . ويمكن التكهن بحجـم الجنين عند الولادة وبمعدلات نموه بعد الولادة بتقدير مستوى الإستروجين فـى دم الأم أثناء الحمل .. حيث أن الجنين الأكبر حجما ينتج مقدار أكبر من الإستروجين نتيجـة زيادة حجم المشيمة . وبجانب مصادر الإستروجين فى الجسم (المبيض - المشـيمة -

قشرة الأدرينال) فإن بعض الأنسجة السطحية مثل النسيج الدهني قد تنتج كميات كبيرة من الإستروجينات. فتحويل androstenedione والتستسترون عن طريق aromatization في الأنسجة هو المصدر الرئيسي للإستروجينات في الذكر .. وفي الإناث بعد توقف الطمث menopause . ومن المدهش أن الحصان stallion ينتج أكبر كمية من الإستيروجينات عن ذكور أي حيوان آخر.



شكل (٩-١٣) : نظرية تنشيط تخليق الإستروجين بواسطة هرموني LH و FSH.

الإستراديول (E_2) تتأكسد بسهولة إلى إسترون (E_1) estrone في الكبد (شكل ٩-١٢). الإسترون (E_1) قد يحدث لها إختزال عند C-17 وإضافة مجموعة (OH) عند C-16 وتتحول إلى الإستريول (E_3) estriol – وتخرج هذه المركبات الثلاثة في البول في صورة كبريتات وجلوكيورونيدات . النشاط الإستروجيني للإستراديول (E_2) يساوي حوالي ١٢ ضعف نشاط E_1 وحوالي ٨٠ ضعف نشاط E_3.

٢. تخليق البروجسترون (P): تخليق البروجسترون يحدث في خطوة مبكرة من خطوات تخليق الأندروجينات والإستروجينات داخل الخلايا الغمدية. لكن إنتاج البروجسترون من هذه الخلايا الغمدية ليس مصدرا هاما للبروجسترون في الدم –

حيث أن الجسم الأصفر هو المصدر الرئيسى لبروجسترون الدم .. وتحتوى خلاياه على كميات كبيرة من الكولسترول. وعقب إفراز البروجسترون فى الدم بعدة دقائق يتحول معظمه فى الكبد إلى إستيرويد آخر عديم النشاط البيولوجى هو البرجنانديول pregnanediol – وهذا يرتبط مع الجلوكيورونيدات ويخرج فى البول.

٣. **الأندروجينات Androgens:** عند البلوغ وبدء نشاط المبيض فى تخليق وإفراز الإستراديول فإن بادئات تخليق الإستروجين (وهى التستسترون والأندوستيندون) تتكون كذلك وتفرز من المبيض. وتطور الصفات الجنسية الثانوية أثناء البلوغ الجنسى تعتمد كلية (تقريبا) على أثر الإستروجينات – لكن من المحتمل أن:

(أ)الزيادة السريعة فى الطول growth spurt التى تحدث عند البلوغ قد تتأثر جزئيا بالأندروجينات الناتجة من المبيض.

(ب)حب الشباب acne الذى يظهر فى كثير من الإناث فى مرحلة البلوغ سببه تنشيط الغدد الدهنية بواسطة أندروجينات المبيض.

(جـ)نمو شعر العانة pubic hair والشعر تحت الإبط axillary hair تعزى إلى الأندروجينات من المبيض والأدرينال.

الوظائف البيولوجية للإستروجينات والبروجسترون

المبيض فى الجنين أو قبل البلوغ فى الإنسان لا ينتج كميات تذكر من الإستيرويدات – لكن ينشط تخليق إستيرويدات المبيض عند البلوغ الجنسى بواسطة الجونادوتروبينات المفرزة من النخامية. وفى المرحلة الحويصلية من الدورة التناسلية فإن هرمون الإستروجين هو الرئيسى – وفى مرحلة الجسم الأصفر من كل دورة فإن هرمون البروجسترون هو الغالب.

١. **الإستروجينات Estrogens:** الإستروجينات الناتجة أثناء البلوغ الجنسى فى أنثى الإنسان مسئولة عن نمو وتطور المهبل والرحم وقناة المبيض – وهى أعضاء لازمة لإنتقال البويضات ونضج الزيجوت وإنغراس الجنين. كذلك تؤثر على توزيع ترسيب الدهون فى الجسم وهذه تحدث فى الأنثى بعد البلوغ. كذلك يبدأ نمو وتطور الغدة الثديية تحت تأثير الإستراديول بالتنسيق مع هرمونات أخرى.

كذلك فإن الإستروجين يشجع النشاط البنائى فى العظام لذا يزيد نمو الهيكل العظمى فى الأنثى لعدة سنوات بعد البلوغ الجنسى. لكن الإستروجين يساعد على قفل الغضروف فى العظام الطويلة – وهذا أقوى فى الإناث عن أثر التستسترون فى الذكور لذا يتوقف نمو الإناث مبكرا عدة سنوات عن الذكور. وعند توقف الدورة الشهرية فى الإناث يتوقف إفراز الإستروجين من المبيض – وينتج عن ذلك نقص ترسيب الكالسيوم والفوسفات بالعظام وقد يؤدى إلى ما يسمى بهشاشة العظام وفى هذه الحالة قد يفيد العلاج بالإستروجين.

٢. **البروجسترون Progesterone**: هرمون البروجسترون هو الهرمون الخاص بالحمل وهو المسئول عن تجهيز الجهاز التناسلى للأنثى لإنغراس الزيجوت implantation واستمرار الحمل. وينشط الهرمون الغدد المفرزة فى بطانة الرحم ويقلل تكرار الإنقباضات الرحمية مما يساعد على تثبيت الجنين وبقائه فى الرحم. كذلك يشجع البروجسترون نمو وتطور فصيصات وحويصلات الغدة الثديية ويحولها إلى صورة قابلة للإفراز (إفراز اللبن ينشط بعد ذلك تحت تأثير هرمون البرولاكتين). وعادة يستخدم تركيز البروجسترون فى الدم أو اللبن أو اللعاب لتشخيص الحمل ومعرفة عدد الأجنة فى البطن الواحدة . فمثلا تركيز البروجسترون فى دم النعاج الحامل والغير حامل فى اليوم الثامن من دورة الشياع يبلغ نحو ٣,٧٥ و ٢,٥٧ نانوجرام/مل .. وفى اليوم ١٦ يبلغ ٣,٦٠ و ٠,٤٥ نانوجرام/مل على التوالى . واستخدم مستوى البروجسترون فى اللبن لتشخيص الحمل فى الماشية حيث لوحظ أن المستوى الذى يزيد عن ٨-١٠ نانوجرام/مل عند ٢١-٢٤ يوم بعد التلقيح يدل على حدوث الحمل .

كذلك فإن البروجسترون بكميات كبيرة (كما فى حالة الإستروجين والتستسترون وهرمونات قشرة الأدرينال) يشجع إعادة إمتصاص الصوديوم والكلوريد والماء من الأنابيب الكلوية البعيدة. لكن البروجسترون فى بعض الأحيان قد يسبب زيادة "إخراج" الصوديوم والماء وذلك بسبب التنافس بين البروجسترون والألدوستيرون على مستقبل الألدوستيرون – لذا فإنه يعارض لحد كبير أثر الألدوستيرون الأنشط مئات المرات عن البروجسترون على إبقاء الصوديوم والماء.

ووجود البروجسترون فى البلازما فى الفترة ما قبل التبويض يظهر السلوك الجنسى فى بعض الأنواع – ففى بعض القوارض فإن البروجسترون لازم لبدء التقبل

الجنسى sexual receptivity. كذلك يلعب البروجسترون دورا فى بدء نشاط بناء العش وسلوك الرقاد على البيض brooding behavior فى بعض أنواع الطيور.

ومعظم آثار البروجسترون تحدث على الأنسجة التى سبق معاملتها بالإستروجين (E-primed).

المركبات الإستيروجينية الغير إستيرويدية ومضادات الإستيروجينات Antiestrogens (شكل ٩-١٤):

توجد عدد من المركبات الغير إستيرويدية والتى تحتوى على نشاط إستروجينى. بعض هذه المركبات محضر صناعيا وأكثرها فاعلية هو الداى إيثيل إستلبسترول diethylstilbestrol (DES). ويوجد تشابه فى التركيب بين الداى إيثيل إستلبسترول والهرمونات الإستيروجينية الطبيعية – وهو نشط بدرجة كبيرة عند إعطائه عن طريق الفم لأنه يهدم ببطء فى القناة الهضمية . كما تحتوى بعض النباتات الخضراء البقولية على تركيزات محسوسة من مركبات ذات نشاط إستروجينى (مثل الأيزوفلافون isoflavone والجنستين genistein) وغالبية هذه المركبات غير إستيرويدية . ورغم وجودها فى النباتات بتركيزات منخفضة فإنها قد تسبب مشاكل فى خصوبة الحيوانات التى تتغذى على هذه النباتات .

أما مضادات الإستيروجين مثل الكلومفين clomiphene والتاموكسفين tamoxifen فهى مركبات غير إستيرويدية **تنافس الإستروجين على مستقبلاته** – وتمنع أثر الإستروجين الموجود فى الجسم من إظهار أثره على الأنسجة الهدف. ولذا فإن هذه المركبات تعارض كثيرا من العمليات فىالجسم التى تعتمد على الإستروجين مثل نمو الرحم والتنظيم الرجعى السالب للإستروجين على الهيبوثالامس. وقد تفيد هذه المركبات فى المستقبل فى منع نمو أورام الثدى المعتمدة على الإستروجين.

التنظيم العصبى الهرمونى لنشاط المبيض:

الجونادوتروبيات المفرزة من النخامية لازمة لتنشيط والحفاظ على الوظيفة الطبيعية لحويصلة المبيض – ويلزم وجود كل من **LH , FSH** لتنشيط التغيرات فى المبيض التى تؤدى إلى التبويض. ويبدأ إفراز الجونادوتروبينات من النخامية أثناء البلوغ وهذا الإفراز هو المسئول عن تطور الصفات الجنسية الثانوية التى تميز الأنثى

البالغة . وتنظيم الجهاز العصبى المركزى فى الأنثى البالغة بإفراز الجونادوتروبينات من النخامية بصورة دورية **cyclic** يتأسس مبكرا أثناء التطور الجنينى . وقد أجريت دراسات على القرد وبينت دور المخ والنخامية فى تنظيم وظائف المبيض :

Diethylstilbestrol

Clomiphene

Tamoxifen

شكل (٩-١٤) :الداى إيثيل استلبسترول (DES) مركب مخلق غير إستيرويدى لـــه نشاط إستروجينى .. ويتشابه جزئيا فـــى الـــتركيب مـــع مركبيـــن مضـــادين للإســـتروجين همـــا الكلوميفيـــن Clomiphene والتاموكسفين Tamoxifen.

١. إفراز الجونادوتروبينات GTH من النخامية يعتمد بدرجة كبيرة على إفــراز **GnRH** من الهيبوثالامس. فحقن أجسام مضادة لـــ GnRH يسبب نقص فجائى فـــى تركيز الجونادوتروبينات فى البلازما. كذلك عمل إتلاف lesion فىالجزء الوســـطى القاعدى medial basal من الهيبوثالامس فى أنثى القرد ينتج عنه نقص مفاجئ فـــى مستويات الجونادوتروبينات فى الدم.

٢. إفراز الجونادوتروبينات (GTH) يحدث بطريقة نبضية **pulsatile** تتـــكرر مرة كل ساعة تقريبا (circhoral). تركيز **GnRH** فى دم عنق النخامية فى الـــقرود المزال منها المبيضين يتغير بنفس تكرار التغير فى إفـــراز الجونادوتروبينـــات مـــن

النخامية. وقد أثبتت البحوث الطبية أن حقن GnRH بطريقة نبضيــة هــو العــلاج المناسب لإحداث التبويض عند نقص نشاط النخامية والذى يؤدى بالتالى إلى نقــص نشاط المبيض.

وتوجد أدلة قوية على إن إفراز الجونادوتروبينات من النخامية (وبالتالى تنظيــم الدورة التناسلية) لا يتأثر فقط بواسطة GnRH من الهيبوثالامس – بل يعتمد كذلــك على **الأثر المجيز permissive action** لهرمون الإســترادیول مــن المبيــض . فالإفراز المفاجئ للجونادوتروبينات GTH (GTH surge) قبل التبويض لا يحتــاج إلى زيادة إفراز GnRH من الهيبوثالامس:

١. المستويات المبدئية من الإستروجينات أثناء المرحلة الحويصلية المبكرة فــى الدورة الشهرية تثبط إفراز الجونادوتروبينات عن طريق تغذية رجعية **سالبة** مباشــرة على النخامية.

٢. وبعد زيادة مستويات الإستروجين "وبقائها على المستوى المرتفع لمــدة ٣٦ ساعة على **الأقل**" تنعكس التغذية الرجعية السالبة ويبدأ ظهور **تغذية رجعية موجبــة positive feedback** والتى تؤدى إلى الإفراز الفجائى المتدفق للجونادوتروبينــات (GTH surge) الذى يحدث قبل التبويض. والأثر الموجــب للإســتروجينات علــى إفراز LH , FSH سببه **زيادة مستقبلات GnRH فى النخامية**.

وتتحدد مدة **الدورة المبيضيــة ovarian cycle** فــى القــرد بمــدة التطــور **الحويصلى** الخاصة (المبرمجة وراثيا) بالإضافة إلى العمر الوظيفى **للجسم الأصفر** – ومجموع المرحلتين ٢٨ يوما فى أنثى الإنسان والقرد. وخلال مرحلة الجسم الأصفــر من الدورة يؤثر البروجسترون من المبيض على الجهاز العصبى المركزى ويثبط أثر الإســتروجين علــى تدفــق الجونادوتروبينــات مــن النخاميــة. ويثبــط إفــــراز الجونادوتروبينات مرة أخرى أثناء الحمل – وكذلك أثناء الرضاعــة كنتيجــة لأثــر الرضاعة على إفراز هرمون البرولاكتين.

وتشمل هذه العوامل المنظمة ما يلى :

(أ) كاتيكولات الإستروجين Catecholestrogens (شكل ٩–١٥):

أول خطوة فى تمثيل الإسترادیول (E_2) هــى أكســدته إلــى الإســترون (E_1) estrone والذى بالتالى قد يمثل عن طريق إضافة مجموعتى (OH) للحلقتين D , A

– والناتج الرئيسى عند إضافة مجموعة (OH) للحلقة A هــو 2-hydroxyestrone والذى يعرف بــ catecholestrogen بسبب تشابهها فى تركيــب الحلقــة A مــع catecholamines .

Estradiol-2 -hydroxylase

Estradiol

2-Hydroxy-Estradiol ("Catechol Estrogen")

شكل (٩-١٥) : التخليق الحيوى لكاتيكولات الإستروجين .

١. توجــد أدلــة عديــدة علــى أن 2-hydroxyestrone ينظــــم إفـــراز الجونادوتروبينات من النخامية حيث يؤثر على إفراز كل من LH والبرولاكتين فـــى الإنسان – وذلك بالعمل كمنافس للإستراديول (E_2) على مستقبلات الإستروجين فـــى الهيبوثالامس والنخامية.

٢. كاتيكولات الإستروجين كذلك تثبط (عن طريق التنافس) إنزيم catechol – O – methyltransferase (OMT) لذا فإنها تثبـــط هــدم النــاقلات العصبيــة (الإبنفرين والنورإبنفرين) فى الجهاز العصبى المركزى.

٣. كذلك تثبط إنزيم **tyrosine hydroxylase** وهو إنزيم هام فـــى تخليــق كاتيكولات الأمين – لذا تنقص مستوى الجهاز العصبى المركــزى مــن كــاتيكولات الأمين .

وتوجد أدلة تشير إلى أن تمثيل الإستراديول فى مخ الفأر تتغير خلال دورة الشبق estrous cycle – وهذه الأدلة تشير إلى أن تكوين catecholestrogens فى المخ تشترك فى التغذية الرجعية السالبة (NFB) للإستروجينات لتنظيم إفراز الجونادوتروبينات من النخامية.

(ب) العوامل المنظمة الببتيدية داخل الحويصلات:

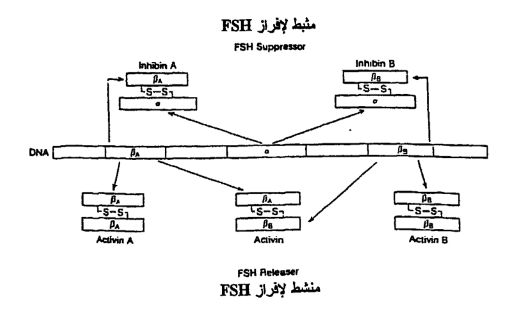
تم عزل ببتيدات عديدة من حويصلات المبيض – ويعتقد أنها تقوم بوظائف هرمونية فى تنظيم نضج الخلايا البيضية oocytes.

١. عامل نضج الخلية البيضية Oocyte Maturation Factor: الخلايا البيضية التى يتم الحصول عليها من حويصلات الفئران المحتوية على تجويف (الناضجة) تستأنف عملية الإنقسام الإختزالى عند إزالتها من الحويصلات وتحضينها معمليا – لكن عند تحضين.هذه الخلايا البيضية "مع السائل الحويصلى" فإنها لا تستكمل نضجها. العامل المثبط لنضج الخلية البيضية oocyte maturation inhibitor (OMI) يحتمل أن يكون ببتيد وزنه الجزيئى صغير – ويقل تركيزه فى السائل الحويصلى مع إستمرار نضج الحويصلة.

٢. عوامل النمو المبيضية Ovarian Growth Factors: تكوين **مستقبلات LH** هام جدا فى تشكل الخلايا الحبيبية وتطور حويصلات المبيض – فبهذه العملية تكتسب الحويصلة الإستجابة لهرمون LH وبالتالى المقدرة على التبويض وتكوين الجسم الأصفر. وينشط هرمون FSH تكوين مستقبلات LH فى الخلايا الحبيبية – ويمنع هذا الأثر لـ FSH بواسطة **عامل نمو خلايا البشرة** epidermal growth factor **وعامل نمو الخلايا الليفية** fibroblast growth factor .. وهذه العوامل وعوامل أخرى تنظم تطور الحويصلات.

٣. الإنهبين Inhibin (شكل ٩–٣): تفرز الغدد الجنسية فى الإناث (والذكور) ببتيد **مانع لإفراز FSH** من النخامية – أى توجد تغذية رجعية للإنهبين على إفراز FSH من النخامية. ومصدر هذا الببتيد فى المبيض هى **الخلايا الحبيبية** granulosa cells. وقد تم عزل الإنهبين من السائل الحويصلى follicular fluid فى عدة أنواع من الحيوانات – ويتكون هذا الببتيد من وحيدتين (α-,β-subunits) تتصلان ببعضهما عن طريق روابط ثنائية الكبريت (**شكل ٩ – ١٦**). ومستويات

الإنهبين فى الدم تتأثر بمستويات FSH حيث يزداد تركيز الإنهبين عند حقـــن FSH فى الإناث أو الذكور.



شكل (٩-١٦) : العلاقة التركيبية بين الإنهبين والأكتفين .

٤. **Activins** (شكل ٩-١٦) : أثناء الخطوات الأولى لتنقية الإنـــهبين فـــإن الأجزاء المنقاة من السائل الحويصلى أظهرت آثارا **منشطة** (بدلا من مثبطـــة) علـــى إفراز FSH من خلايا النخامية معمليا . وقد وجد بعد ذلك أن الأثر المنشط هو نتيجة وجود أزواج **dimers** من وحدات β فى الإنهبين وهى [$\beta_A \beta_B$, $\beta_A \beta_A$, $\beta_B \beta_B$] وهذه الببتيدات تسمى [activin, activin A, activin B] علـــى التوالـــى. وهـــذه الببتيدات تنشط إفراز FSH (in vitro) فى الحالات العادية بطريقـــة تعتمـــد علـــى الجرعة – بدون أن تؤثر على إفراز LH.

٥. الفوليستاتين **Follistatin** : عبارة عن سلسلة ببتيدية مفـــردة وزنـــها الجزيئى من ٣٢,٠٠٠ إلى ٣٥,٠٠٠ وتم عزلها من السائل الحويصلى فى الخـــنزير. وتستطيع تثبيط إفراز FSH (وليس LH) من خلايا النخامية معمليا – لكن أثرها أقـل من الإنهيبين . وقد تم عـــزل صورتيـــن مـــن الفوليســـتاتين وهـــى تحتـــوى علـــى كربوهيدرات.

الدورات التناسلية فى الثدييات

Mammalian Reproductive Cycles

الإناث فى معظم أنواع الفقاريات تظهر تغيرات دورية فى النشـــاط التناســلى. وترتبط هذه التغيرات مع التغيرات الموسمية حتى يولد النتاج تحت ظروف ملائمـــة بالنسبة للمناخ والغذاء الوفير. وفى معظـــم الثدييـــات فيمـــا عـــدا الثدييـــات العليـــا (الرئيسيات) primates تظهر فى الإناث فترات متكررة من الإثارة الجنسية تســـمى estrus (heat أو mad-desire) حيث تكون الأنثى مستعدة نفسيا وفسيولوجيا لتقبل الذكر.

ولا تحدث الدورة الشبقية **estrous cycle** فى أنثى الثدييات العليا – لكن يتـــم نضج البويضات داخل المبيض خلال المرحلة الحويصلية وتكون القناة التناسلية مهيأة لمرور وإنغراس الزيجوت. والدورة الشهرية لنمو الرحـــم "وإنســـلاخ sloughing بطانة الرحم" تعتبر من صفات الدورة الحيضية **menstrual cycle** فى الثدييـــات العليا.

١.دورة الشبق (الشياع) Estrous Cycle:

تفرز الهيبوثالامس الهرمون المحرر للجونادوتروبينات (GnRH) الـــذى ينبـــه النخامية لإفراز هرمونى LH , FSH – وبالتالى نمو حويصلات المبيض. المستويات المبدئية من الإستروجينات أثناء المرحلة الحويصلية المبكرة من دورة الشـــبق تثبـــط إفراز الجونادوتروبينات (FSH , LH) عن طريق تغذية رجعية سالبة (NFB) علـــى النخامية والهيبوثالامس. وبعد زيادة مستويات الإستروجين وبقائـــها علـــى المســـتوى المرتفع لمدة طويلة نسبيا (تختلف حسب نوع الحيوان) تنعكس NFB ويبـــدأ ظـــهور **تغذية رجعية موجبة** والتى تؤدى إلى الإفراز الفجـــائى المتدفـــق للجونادوتروبينـــات

(GTH surge) الذى يحدث قبل التبويض . وعقب **التبويض ovulation** تتحول خلايا حويصلة جراف المنفجرة إلى خلايا صفراء مكونة **الجسم الأصفر** – ويقوم هرمون LH (أو هرمون البرولاكتين فى بعض الأنواع مثل القوارض) بتنبيه إفراز البروجسترون من الجسم الأصفر والذى يعمل على تثبيط إفراز هرمونى LH و FSH من النخامية.

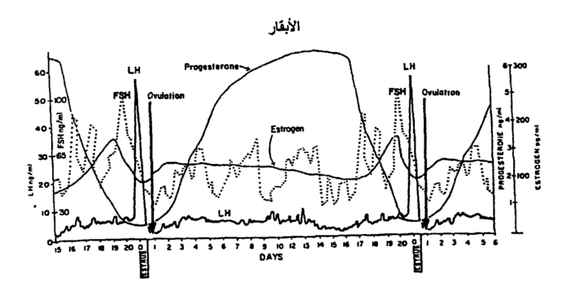
إذا حدث حمل وتحت تأثير هرمونات من المشيمة يستمر بقاء الجسم الأصفر حتى الولادة . لكن إذا لم يحدث حمل تفرز خلايا الرحم البروستاجلاندين **($PGF_{2\alpha}$)** prostagladin$F_{2\alpha}$ التى تسبب تحلل الجسم الأصفر ونقص البروجسترون – ونتيجة لذلك تنشط النخامية الأمامية لإفراز هرمونى FSH و LH وتبدأ دورة شياع جديدة **(شكل ٩–١٧)**. وتختلف طول دورة الشياع فى الحيوانات المختلفة فهى ٢١ يوما فى الأبقار والجاموس والأفراس، ١٦– ١٧ يوما فى الأغنام والماعز. وتنقسم دورة الشياع (الشبق) فى الحيوانات المستأنسة إلى أربعة مراحل هى:

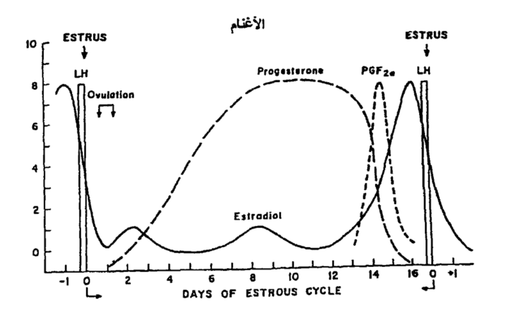
(أ) قبل الشياع Proestrus – وهى أول مراحل دورة الشياع وتبدأ مع إضمحلال الجسم الأصفر وتستغرق فى الأبقار نحو يومين وتنتهى بالشياع. وهى فترة التطور السريع للبويضات تحت تأثير الجونادوتروبينات,

(ب) الشياع Estrus – وتسمى أحيانا الشبق heat وهى فترة الرغبة الجنسية وقبول الذكر ويصل النشاط الجنسى إلى أقصاه. طول هذه الفترة ٢٤ ساعة فى الأبقار، ٣٦ ساعة فى الأغنام، ٩٦ – ١٢٠ ساعة فى الأفراس. وقد يحدث التبويض أثناء هذه الفترة كما فى الأفراس أو قرب نهايتها كما فى الأغنام أو بعد نهايتها كما فى الأبقار.

(جـ) بعد الشياع Metestrus – وهى فترة تكوين الجسم الأصفر وبالتالى يرتفع تركيز البروجسترون ويقل تركيز الإستروجين، وتستغرق فترة حوالى ٣ أيام.

(د) السكون الجنسى Diestrus – وهى فترة نضج الجسم الأصفر وأطول مراحل الدورة (١٥ يوما فى الأبقار). وإذا حدث حمل تستمر هذه المرحلة ويظل الجسم الأصفر نشطا – أما إذا لم يحدث إخصاب يتحلل الجسم الأصفر ويبدأ المبيض فى تكوين وتطور حويصلة مبيضية جديدة وتتكرر دورة الشياع.





شكل (٩–١٧) :التغيرات فى مستوى الهرمونات الجنسية خلال دورة الشياع/الشبق فى الماشية (أعلى) والأغنام (أسفل).

أى أن دورة الشياع تنقسم إلى طورين: **الطور الحويصلى follicular phase** ويشمل مرحلة ما قبل الشياع ومرحلة الشياع – ويستغرق فى الأبقار من ٣ – ٥ أيام وينتهى بالتبويض ؛ **طور الجسم الأصفر luteal phase** ويشمل مرحلة ما بعد الشياع وفترة السكون الجنسى ويستغرق ١٢ – ١٧ يوم وينتهى باضمحلال الجسم الأصفر وبداية نمو حويصلات جراف جديدة.

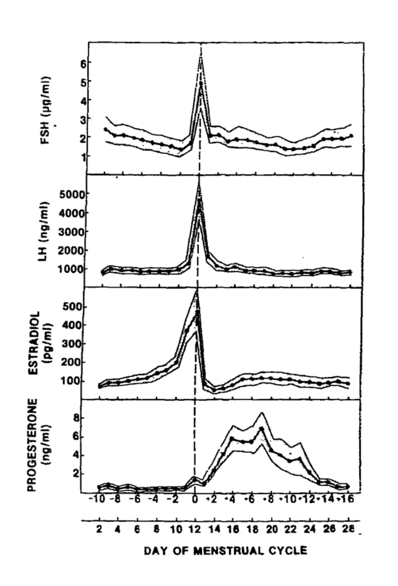
ما تقدم ينطبق على الحيوانات عديدة دورات الشبق polyestrous خلال موسم التناسل مثل الحيوانات الزراعية . أما فى الحيوانات أحادية دورة الشبق monoestrous خلال موسم التناسل (مثل الدببة والذئاب والثعالب والكلاب) فإن مرحلة السكون الجنسى (diestrus) تمتد لبداية الموسم التالى وتسمى **إنقطاع الشياع anestrus.**

ويمكن تنظيم حدوث دورة الشبق estrus synchronization فى حيوانات المزرعة تبعا لحاجة المربى – ويتم ذلك فى الأبقار والجاموس بطريقتين : (١) إستعمال البروجسترون الموجود فى وسيلة مهبلية (إسفنجة) تحرره بمعدل محدود لمدة ٨–١٢ يوم .. وبعد إنتهاء المعاملة فإن الحيوانات تشيع فى خلال ٢–٥ أيام . (٢) إستعمال البروستاجلاندين F2α فى أى يوم خلال دورة الشياع مما يؤدى إلى إضمحلال الجسم الأصفر وإنخفاض بروجسترون الدم وظهور الشياع خلال ٣–٥ أيام. وعادة ما تلقح الحيوانات لتلد فى موعد محدد يناسب ظروف المربى . كما يستعمل تنظيم الشياع فى حالة نقل الأجنة embryo transfer فى الحيوانات المختلفة.

٢. الدورة الحيضية Menstrual Cycle فى الثدييات العليا:

(أ) دورة المبيض Ovarian Cycle (شكل ٩ – ١٨): ينظم إنتاج وإفراز الجونادوتروبينات من النخامية فى الثدييات العليا بواسطة دورة المبيض الحويصلية. وطول هذه الدورة مبرمج وراثيا حيث تستكمل الدورة عند إستكمال نضج الحويصلة.

مستوى الهرمون المنبه لحويصلات المبيض (**FSH**) مرتفع فى بداية الدورة لكنه يتناقص خلال معظم الفترة المبكرة والفترة الوسطى من المرحلة الحويصلية. وإختيار الحويصلة ونضجها المبكر يعتمد أساسا على هذا الإرتفاع المبدئى فى مستوى FSH. وتحدث زيادة فى إفراز **الإستروجين (والإنهبين inhibin)** من الحويصلات الناضجة وهذا يحدث تغذية رجعية **سالبة** ويثبط إفراز FSH من النخامية.



شكل (٩-١٨) :التغيرات فى تركـــيزات هرمونـــات FSH و LH والإســـترادیول والبروجسترون أثناء دورة حيضية مصحوبة بالتبويض فـــى أنثـــى القرد.

أما هرمون التبويض LH فيبقى منخفضا خلال معظم المرحلة الحويصلية بسبب فعل التغذية الرجعية السالبة للإستروجين علـــى النخاميـــة. ومـــع إســـتمرار نضـــج

الحويصلة يتزايد مستوى الإستروجين ليصل إلى القمة peak فى منتصف الـــدورة. والتأثير لفترة طويلة بالتركيزات العالية من الإستراديول E_2 ينبه تدفـــق FSH/LH (FSH/LH surge) الذى يحدث فى منتصف الدورة عـــن طريـق زيـادة عـدد مستقبلات GnRH فى خلايا النخامية. وإرتفاع مستوى LH فى البلازمـــا يحفـز خروج البويضة من حويصلة جراف وتصبح الخلايا الحبيبية فى الحويصلـــة قابلـة للإستجابة لهرمون LH – وتبدأ فى تخليق وإفراز البروجسترون (حويصلة جـــراف بعد إفراز البويضة منها تصبح غدة صماء).

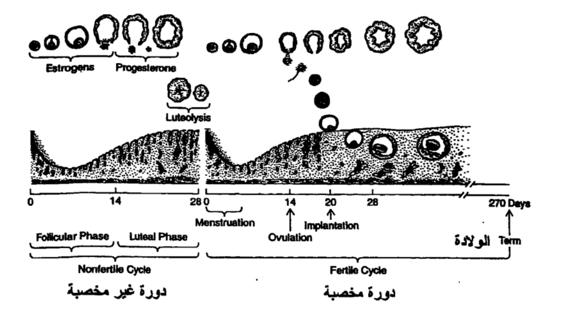
وخلال المرحلة الحويصلية يكون مستوى البروجسترون فى البلازما منخفضـا – لكنه يرتفع مع بدء مرحلة تكوين الجسم الأصفر. ويرتفع مستوى البروجسترون كذلك بدرجة قليلة قبل تدفق LH/FSH ربما إستجابة لبداية زيادة مستوى LH الذى يحـدث فى هذا الوقت أيضا. وفعل هرمون البروجسترون على الهيبوثالامس بعد التبويـــض ينتج عنه نقص إفراز كل من FSH و LH. وبسبب إنخفاض الجونادوتروبينات هـذه فى الدم لا يحدث تنبيه لتكوين الحويصلات ولذا لا يحـــدث إرتفـاع فـى مسـتوى الإستروجين إلا بدرجة بسيطة خلال مرحلة الجسم الأصفـر. ومـع نضـج الجســم الأصفر (خلال الإسبوع الذى يلى التبويض) يرتفع مستوى البروجســترون بدرجـة كبيرة ويصل إلى القمة عند منتصف دورة الجسم الأصفر – ثم ينخفض هذا المسـتوى بعد ذلك إلا إذا حدث إخصاب البويضة وتم إنغراسها فى بطانة الرحم.

وفى حالة إضمحلال الجسم الأصفر فى الأنثى الغير حامل يحدث تناقص شـــديد فى مستوى البروجسترون وبالتالى إعادة إفراز الجونادوتروبينات من النخامية التـــى تؤدى إلى بدء الدورة القادمة فى تكوين الحويصلات فى المبيض وإنتاج الـــهرمونات الإستيرويدية.

(ب) دورة الرحـم Uterine Cycle (شـكل ٩ – ١٩): طـول الـدورة الحيضية فى أنثى الإنسان ٢٨ يوم تقريباً وتحسب من أول يوم فى الحيض. والحيـض هو عملية إزالة بطانة الرحم مرة فى كل دورة وتستغرق هذه العملية من ٤ – ٥ أيـام فى معظم الإناث.

فتحت تزايد تركيز الإستروجين فى البلازما يزداد سمك "بطانة الرحـم" لتصـل إلى ٣ – ٥ مم قبل التبويض مباشرة – ثم يزداد تكاثر خلايا الأنسجة الضامـــة فـى جسم الرحم ويزداد ترسيب الكولاجين خارج الخلايا . وإستجابة للمستويات العالية من

البروجسترون فى مرحلة الجسم الأصفر تزداد "غدد الرحم" تعقيدا من أنبوبية بسيطة فى المرحلة الحويصلية من الدورة إلى تركيبات سميكة ملتوية بها تجويف غدى يحتوى على مواد إفرازية وفيرة. كما يزداد سمك "الشرايين الحلزونية spiral arteries" داخل بطانة الرحم وتمتلئ بالدم خصوصا فى مرحلة الجسم الأصفر عند زيادة مستوى البروجسترون.



شكل (٩-١٩): نمو وتطور بطانة الرحم خلال دورات مخصبة وغير مخصبة فى أنثى الإنسان.

وإذا لم يحدث إنغراس زيجوت تبدأ الخلايا الليمفية فى غزو بطانة الرحم (خلال اليوم ١١ بعد التبويض) – وعند اليوم ١٤ (يوم واحد فى الدورة) يحدث **سلخ sloughing** لبطانة الرحم وسبب ذلك هو "فقد الرحم دعم هرمونات المبيض الإستيرويدية". فى غياب الدعم الهرمونى تنقبض الشرايين الحلزونية ويفقد الدم منها– وهذا الدم المفقود وكذلك نواتج الهدم من جسم الرحم هى التى تكون معظم الدم المتدفق فى الدورة. وفى كل دورة حيضية عادية يحدث فقد حوالى ٤٠ مل من الدم بالإضافة إلى ٣٥ مل سائل مصلى . وسوائل الحيض **لا تتجلط** عادة وذلك بسبب إفراز إنزيم محلل للفيبرين **fibrinolysin** مع الخلايا التى تزال من بطانة الرحم – لكن عند زيادة الدم النازف يحدث تخفيف للـ fibrinolysin ويحدث بعض التجلط. كذلك عند الحيض تزداد أعداد خلايا الدم البيضاء **leucocytes** بدرجة هائلة ولذا تزداد مقاومة سطح الرحم ضد الإصابة الميكروبية.

ويتغير **مخاط عنق الرحم** بطريقة متميزة خلال الدورة الشهرية . ففى المرحلة الحويصلية يكون المخاط مائى رقيق thin – لكن عند زيادة مستوى البروجسترون قرب التبويض يزداد سمك المخاط ويحتوى على أعداد كبيرة من ممرات دقيقة تسمح بمرور الحيوانات المنوية خلال فتحة عنق الرحم .

(جـ) دورة المهبل Vaginal Cycle : فى مرحلة ما قبل البلوغ وبعد توقف الطمث تكون الخلايا الطلائية المبطنة للمهبل رقيقة ومكونة من طبقات قليلة. أما عند إفراز **الإستروجين** فينمو النسيج الطلائى ويبدأ فى تكوين طبقات عديدة – وأكبر نمو لطبقة الخلايا الطلائية يحدث قرب التبويض. وعند نهاية مرحلة الجسم الأصفر تقوم خلايا الدم البيضاء بغزو الخلايا الطلائية المهبلية – ومع بداية الدورة المقبلة تفقد خلايا الطبقات الخارجية من النسيج الطلائى.

٣. التبويض المستحث (Induced) والتبويض التلقائى (Spontaneous) :

فى معظم الثدييات (الفئران – الهامستر – الثدييات العليا primates) يحدث التبويض فى نهاية المرحلة الحويصلية ثم يبدأ نمو وتطور الجسم الأصفر – وهذه الحيوانات تسمى ذات تبويض تلقائى . وبالعكس فإن بعض الحيوانات (مثل القطة المنزلية والأرنب والناقة) تمر بالمرحلة الحويصلية ثم تبقى فى مرحلة التقبل الجنسى

sexual receptivity حيث تكون الحويصلة ناضجة ويحدث التبويض بعد التزاوج copulation. وهذه الحيوانات ذات **التبويض المستحث** (أو التبويض الإنعكاسى) تتزاوج أثناء الشبق estrus. وبعض الحيوانات تظهر شبق مستمر (مثل الأرنب) – فى حين أن بعض الأنواع يظهر فيها "الشبق موسميا" مع وجود فترات طويلة من السكون الجنسى anesrus بين الدورات حيث تبقى المبايض والحويصلات صغيرة الحجم. وخلال التزاوج **يفرز LH** من النخامية بطريقة إنعكاسية reflex release ويؤدى إلى التبويض عادة بعد ١٢ – ٤٨ ساعة.

وتنقسم الحيوانات ذات التبويض التلقائى إلى مجموعتين رئيسيتين:

(أ) حيوانات دورة المبيض فيها **قصيرة** (٤ – ٥ أيام) ويكون الجسم الأصفر فيها غير نشط – مثل الفئران (rats , mice) والهامستر . وينشط الجسم الأصفر إذا حدث تزاوج : تزاوج مخصب يسبب الحمل ، أو تزاوج غير مخصب يسبب حمل كاذب.

(ب) حيوانات دورة الشبق فيها **طويلة** ويكون الجسم الأصفر فيها نشطا – مثل الخنزيرة والبقرة والفرس. وتنقسم إلى مجموعتين: حيوانات أحادية دورة الشبق monoestrous فى موسم التزاوج ، حيوانات ثنائية أو عديدة الدورة polyestrous فى موسم التزاوج.

٤. تأخير إنغراس الزيجوت Delayed Implantation :

فى بعض الأنواع تبقى البويضة المخصبة (الزيجوت) فى تجويف الرحم لفترة طويلة – وتأخير الإنغراس هذا يسمح بالمرونة بين التزاوج والولادة. ففى كثير من الأحيان فإن كل العمليات التناسلية يجب أن تحدث فى فترة قصيرة .. كذلك فإن الصغار يجب أن تولد فى وقت من السنة مناسب لبقائها ونموها. وفى بعض الحيوانات مثل أنواع معينة من **عجل البحر seals** فإن الجنسين يبقيا مع بعضهما لفترة قصيرة فقط كل عام – ولذا يجب أن تتناسل وتلد وتربى صغارها خلال هذه الفترة الحرجة. وبعض الحيوانات الكيسية marsupials (مثل الكنجرو) قد تفقد صغارها الرضيعة بسبب الظروف البيئية القاسية – وعدم حدوث الرضاعة (وبالتالى عدم إفراز **البرولاكتين**) يسبب هدم البلاستولا blastocyst الغير منغرسة وعدم تطورها إلى أجنة.

وفى حيوان الغرير (badger) الأوروبى وهو حيوان ثديى يسكن الجحور يحدث بعد الولادة تلقيح مخصب فى فبراير لكن البويضات المخصبة تبقى فى مرحلة البلاستولا إلى أن يحدث الإنغراس فى ديسمبر.

البيئة والتناسل

نجاح عملية التناسل تعتمد على مدى نجاح "التزاوج ونمو الجنين والولادة وتربية الصغار" تحت ظروف بيئية ملائمة. ونجاح هذه الأحداث المتتابعة يتطلب أن تفرز البويضات فى الوقت الصحيح للإخصاب – كذلك حالة تغذية الأم لا بد أن تكون ملائمة وجيدة لكى توفر لنسلها كل ما تحتاجه من غذاء سواء أكان هذا داخل الرحم (in utero) أو بعد الولادة.

وتلعب الظروف البيئية دورا هاما فى تزامن synchronization السلوك الجنسى للحيوان – وتعطى إشارات للدلالة على توفر مصادر الغذاء. فمثلا فى بعض الأنواع التى تعيش فى الصحراء يحدث التزاوج بعد هطول المطر. والكثير من القوارض الصغيرة تظهر النشاط الجنسى فى الربيع والخريف – لكنها تصبح مستمرة التناسل continuous breeders أثناء بقائها فى المختبرات. وهناك عوامل خارجية عديدة سمعية وبصرية وحسية وشمية والتى تعمل كإشارات لبداية سلوك التناسل فى بعض الأنواع – وظروف الإضاءة وكذلك الروائح المميزة للنوع تلعب أدورا هامة فى هذا السلوك.

١. **الضوء Light**: التغيرات الموسمية واليومية فى طول فترة وشدة الضوء هى ظواهر تحدث دوريا وترتبط بطريقة مباشرة أو غير مباشرة بعوامل بيئية أخرى مثل توفر الماء والغذاء. والمعلومات الضوئية تستقبل وتنقل عصبيا وتترجم إلى إستجابات فسيولوجية. وفى الفقاريات فإن الجهاز العصبى الحسى (العين) يجب أن يرصد وجود أو غياب الضوء – ثم ينقل هذه المعلومة إلى الجهاز العصبى المركزى الذى يؤثر بطريقة مباشرة أو غير مباشرة على إفراز الجونادوتروبينات من النخامية. وتتوسط **الغدة الصنوبرية pineal** أثر الضوء فى تنظيم العمليات التناسلية.

٢. **حاسة الشم Olfaction**: الشم من الحواس الهامة التى تؤثر على سلوك التزاوج فى كثير من الحيوانات. والرسل الكيميائية التى تفرز من فرد فى أحد الأنواع تستقبل بواسطة فرد آخر **من نفس النوع** لكى تعطى إستجابة فسيولوجية. وهذه

الفيرمونات pheromones هى مركبات هيدروكربونية hydrocarbons قابلة للتطاير والتى ترتبط (فى الثدييات) مع مستقبلات فى الخلايا الطلائية الشمية فى الحيوان المستجيب. والأعصاب الواردة إلى الجهاز العصبى المركزى تسبب: رد فعل "سلوكى سريع" .. أو رد فعل "فسيولوجى بطئ" ويتضمن إفراز الجونادوتروبينات من النخامية عن طريق التأثير على الهيبوثالامس. وفى الفأر mouse لوحظ عدد من المؤثرات تعزى إلى الفيرمونات أهمها:

(أ) ظاهرة بروس Bruce Effect – وفى هذه الظاهرة لوحظ أن تعريض إناث الفئران التى حملت حديثا إلى "ذكر غريب" يسبب **إجهاض** وبداية ظهور الشبق estrus فى ظرف أسبوع. كذلك فإن "فرشة أو بول ذكر غريب" يسبب إنهاء الحمل. والإناث التى فقدت حاسة الشم anosmic بتدمير بصيلات الشم لا تتأثر بوجود ذكور غريبة. وتتضمن ظاهرة Bruce تثبيط إفراز هرمون **البرولاكتين** من النخامية – حيث أن البرولاكتين لازم للحفاظ على الجسم الأصفر (أى إستمرار الحمل) فى الفئران وليس فى الأنواع الأخرى. وحقن البرولاكتين عند وجود الذكور الغريبة يمنع إنهاء الحمل فى هذه الإناث. وسبب إنهاء الحمل عند وجود الذكور الغريبة هو **إفراز الدوبامين dopamine** من الهيبوثالامس الذى يثبط إفراز هرمون البرولاكتين من النخامية.

(ب) ظاهرة لى– بوت Lee – Boot Effect ..عند إبقاء "إناث الفئران" فى مجاميع (من ٤ – ٥ إناث) يحدث لها حمل كاذب pseudopregnancy – أى يحدث إبقاء للجسم الأصفر (بسبب إفراز البرولاكتين) بالرغم من عدم حدوث تزاوج. وإبقاء إناث الفئران فى مجاميع كبيرة جدا يؤدى إلى زيادة عدم حدوث الشبق (anestrus) فى هذه الفئران نتيجة إبقاء الجسم الأصفر. وهذه الملاحظات تشير إلى أن إناث الفئران تفرز واحد أو أكثر من الفيرمونات التى تؤثر على دورة الشبق فى إناث الفئران الأخرى.

(جـ) ظاهرة ويتين Whitten Effect– وجود ذكر الفار يسبب تقصير وتزامن synchronization دورة الشبق فى مجاميع "إناث الفئران" وبول ذكر الفأر أو فرشته المحتوية على البول لها نفس الأثر.

(د) ظاهرة فاندنبرج Vandenbergh Effect – إناث الفئران الغير ناضجة التى تربى فى وجود الذكر "أو بوله" تصل إلى أول شبق (أى البلوغ) مبكرا

بعدة أسابيع عن الإناث المرباة فى غياب الذكر. كذلك رائحة الإناث البالغة تسبب نضج مبكر لخصية الذكور الصغيرة – وعلى العكس تتأخر بدرجة كبيرة نضج وتطور الخصية فى حالة تربية الذكور الصغيرة مع الذكور البالغة.

وتوجد معلومات تشير إلى أن الإنسان ينتج الفيرمونات فى صورة مواد كيميائية عطرية aromatic تنتج من أحد الأفراد وتؤثر على الجنس الآخر (أو نفس الجنس أحيانا) من الناحية الفسيولوجية التناسلية. فتشير التجارب إلى وجود مواد عطرية فى روائح جسم الذكر الطبيعية body odors – وهذه المركبات توجد فى غدد عرقية خاصة تحت الإبط أساسا وربما فى مناطق أخرى. وتم إستخلاص هذه المركبات بالكحول (وسميت عطر الذكرmale essence) – ثم عند معاملة إناث غير منتظمة الدورة الشهرية بهذه المستخلصات (شم هذه المستخلصات ٣ مرات أسبوعيا لمدة ١٢ – ١٤ إسبوعا) .. هذه المعاملة جعلت الدورة الشهرية أكثر إنتظاما فى الطول . كذلك يوجد فيرمون فى الأنثى ويسبب تزامن الدورة الشهرية عادة فى الإناث التى تعيش أو تعمل سويا.

الخلل فى وظائف المبيض

١. التغير فى إفراز الجونادوتروبينات عند ممارسة الرياضة العنيفة فى الإناث: ممارسة الرياضة العنيفة فى الإناث (مثل الجرى لمسافات طويلة) يسبب إنحباس الطمث (amenorrhea) الثانوى. وقد أظهرت الدراسات وجود إرتباط بين إضطراب الدورة الشهرية وبين نقص الوزن ونقص الدهون بالجسم. وإفراز الجونادوتروبينات بطريقة نبضية لازم لإنتظام الدورة الشهرية – وقد وجد أن الرياضة العنيفة فى الإناث (التى تسبب إضطراب فى الدورة) يصاحبها نقص فى عدد المرات النبضية فى إفراز LH.

٢. إنقطاع الطمث Amenorrhea: يرتبط بنقص إنتاج هرمون الإستروجين وبالتالى "عدم نمو بطانة الرحم" الذى يتبعه عدم إنسلاخ بطانة الرحم الذى يحدث شهريا.

(أ) قد يحدث إخفاق حدوث الطمث عند سن البلوغ – ويسمى إنحباس الطمث الإبتدائى **primary** ويعزى إلى خلل وراثى ينتج عنه فشل فى نضج الغدد الجنسية أو فشل فى إنتاج الإستروجين.

(ب) إنقطاع الطمث الثانوى **secondary** ويعنى إنقطاع الحيض بعد حدوث دورات سابقة منتظمة. فيحدث "فى فترة الحمل" نتيجة زيادة إفراز الهرمونات الإستيرويدية الجنسية فى المبيض والمشيمة. كذلك يحدث فى سن توقف الحيض نتيجة توقف نشاط المبيض تماما . وقد يحدث توقف الحيض نتيجة فشل فى إفراز الجونادوتروبينات من النخامية ؛ أو زيادة إفراز هرمون البرولاكتين. وقد يحدث خلل فى إنتظام الدورة نتيجة خلل فى تناول الطعام (خصوصا فى حالة فقدان الشهية anorexia).

٣. وجود حويصلات عديدة (Polycystic) غير منفجرة: حيث لا يحدث تبويض على الإطلاق أو قد يحدث بطريقة غير منتظمة – وفى هذا الخلل يحدث نقص فى إنتاج الإستروجين وزيادة إفراز **الأندروجين** من المبيض. ومن أسباب المرض كذلك زيادة إنتاج الأندروجين من الأدرينال – وزيادة الأندروجين يؤدى إلى زيادة نسبة (الإسترون/الإستراديول) نتيجة زيادة تحول الأندروستينديونandrostenedione إلى إسترون E_1. وإرتفاع مستوى الإسترون يثبط إفراز **FSH** وينشط إفراز LH – وهذا يؤدى إلى فشل فى تطور الحويصلات والفشل فى التبويض.

٤.غزارة الشعر وأعراض الذكورةHirsutism and Virilization:
تحدث فى حوالى ١٠ % من النساء فى الولايات المتحدة وتزيد النسبة بعد توقف الطمث. وتحدث نتيجة إختلال إنزيمى فى الأدرينال يؤدى إلى زيادة إفراز الأندروجين ، أو إلى وجود أورام فى المبيض أو الأدرينال منتجة للأندروجين .. ويؤدى إلى نمو الشعر (فى الإناث) فى الوجه والجسم والصدر وكذلك زيادة حجم العضلات وظهور أعراض الذكورة. ويستخدم بنجاح فى علاج هذه الأعراض مادة خلات السبيرونتيرون وهى مادة مضادة للأندروجين.

مرض غزارة الشعر hirsutism (نمو الشعر فى مناطق الجلد المختلفة) لا يعتمد كلية على مقدار الأندروجين فى الدم بل يعتمد على مدى نشاط إنزيم **5α-reductase** فى هذه المناطق من الجلد والذى يحول التستسترون (T) إلى 5-DHT الذى يؤثر على نمو الشعر . ويصاحب هذه الأعراض كذلك زيادة نشاط الغدد الدهنية فى الجلد .. وإصابة هذه الغدد الدهنية النشطة بالميكروبات يؤدى إلى ظهور حب الشباب.

وزيادة الأندروجين فى الدم قد يؤدى كذلك إلى عدم إنتظام الدورة الشهرية نتيجة : نقص إفراز الجونادوتروبينات – حيث يتحول التستسترون إلى إستراديول فى الهيبوثالامس ويسبب إضطراب فى إفراز الجونادوتروبينات وفى نمو حويصلات المبيض ؛ تثبيط تكوين مستقبلات الجونادوتروبينات فى المبيض مما يؤدى إلى عدم التبويض واختلال الدورة.

٥. العلاقة بين زيادة إستروجين الدم وزيادة الغذاء .. وظهور بعض الأمراض: يوجد إختلاف كبير بين المجتمعات الغربية ودول العالم الثالث فى حدوث أمراض معينة. ففى المجتمعات الغربية تزداد أمراض القلب التاجية – البول السكرى – البدانة – تجلط الدم فى الأوردة – والأنواع المختلفة من السرطانات. والعامل المشترك لإحداث هذه الأمراض يرجع غالبا إلى الغذاء .. حيث يسبب نوع الغذاء فى الغرب إلى حدوث السمنة obesity. وتوجد علاقة طردية بين وزن الجسم ومستوى الأستروجين فى الدم – لكن ليس مؤكدا هل هى السمنة أو نوع الغذاء هى المسئولة عن رفع مستوى الإستروجين فى الدم. وزيادة مستوى الإستروجين فى الدم قد يكون هو العامل المحدد لظهور مثل هذه الأمراض.

٦. إضطراب دورة الشياع Estrous Abnormalities : تظهر فى بعض حيوانات المزرعة إضطرابات فى دورة الشياع وهذه قد تعزى إلى : وجود مبايض غير ناضجة infantile حيث تكون فيها الحويصلات غير متطورة وينخفض مستوى الإستروجين فى الدم مما يؤدى إلى عدم حدوث شياع ؛ كما قد يتوقف ظهور الشياع نتيجة وجود جسم أصفر دائم (persistent C.L.) يستمر معه إفراز البروجسترون الذى يثبط إفراز الجونادوتروبينات من الغدة النخامية .. وبالتالى لا يتم تنبيه حويصلات المبيض لإفراز الإستروجين المسئول عن ظهور الشياع ؛ ومن حالات إضطراب دورة الشياع حدوث الشياع الصامت silent heat حيث يحدث تبويض بدون ظهور علامات الشياع وهذه تحدث فى الجاموس أكثر من الأبقار .. وسببها خلل هرمونى فى نسبة الإستروجين/البروجسترون فى الدم ؛ وهناك أيضا الدورات القصيرة short cycles وفشل إنغراس الجنين .. نتيجة لضعف الجسم الأصفر ونقص البروجسترون مما يسمح بإفراز جونادوتروبينات النخامية الأمر الذى يشجع تكوين بويضات وحدوث شياع قبل إكتمال الدورة .. كما أن نقص البروجسترون يؤدى إلى فشل الحمل .

الباب العاشر

هرمونات الحمل والولادة وإنتاج اللبن

Pregnancy, Parturition, and Lactation

البلوغ الجنسى Puberty :

البلوغ فى الذكور يعنى حدوث تغييرات تشريحية وفسيولوجية بالأعضاء الجنسية الذكرية مما يجعل الذكر قادرا على التناسل. العامل الرئيسى لحدوث البلوغ هو"نقص حساسية الهيبوثالامس" لأندروجينات الخصية-مما يسمح لبدء التحرر النبضى لهرمون LH بمعدل يكفى لتنشيط إنتاج التستسترون من خلايا ليدج بالخصية . والبلوغ فى الإناث يعنى بداية دورات النشاط التناسلى للمبيض-وغالبا ما يرتبط مع ظهور أول حيض فى الثدييات العليا primates (الإنسان والقرد) ، أو ظهور أول شياع فى الثدييات الأخرى. وقد درست ميكانيكية حدوث البلوغ فى إناث الأغنام .. فمنذ الولادة وحتى عمر ٧ – ٨ شهور فإن تخليق الجونادوتروبينات $GTH_{(S)}$ تحت تأثير الهيبوثالامس يكون حساس للمورد الرجعى المثبط (NFB) للإستروجين . وخلال هذه الفترة فإن الكمية البسيطة من الإستروجين تكفي لتثبيط تخليق وتحرر الجونادوتروبينات – وتحت هذه الظروف لا تتمكن الحويصلات المبيضية من التطور إلا بدرجة محدودة. وعند عمر ٧ – ٨ شهور تحدث تغيرات تسمح بإتمام النشاط المبيضى بطريقة دورية : أولا نقص حساسية الهيبوثالامس للمورد الرجعى الإستروجينى..وبالتالى يبدأ تحرر هرمونىFSH وLHبطريقة نبضيةpulsatile ويبدأ نمو حويصلات المبيض إلى مرحلة حويصلة جراف ؛ ثانيا قدرة الهيبوثالامس على الإستجابة للكمية المتزايدة من الإستروجين وذلك بتحرير (تدفق) كمية من LH تكفى لبدء التبويض (feedback positive).

الحمل Pregnancy

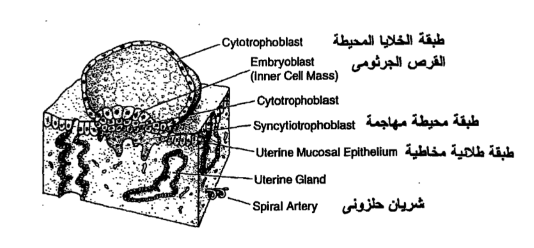
الإخصاب والإنغراس Fertilization and Implantation :

يحدث عادة تبويض بويضة واحدة فى الثدييات العليا primates عند حوالى منتصف الدورة الحيضية menstrual cycle. وتنتقل الحيوانات المنوية الموضوعة

فى المهبل أثناء التزاوج (حوالى ٢٥٠ مليون إسبرم) عند طريق عنق الرحم والرحم إلى قنوات المبيض حيث يتم إخصاب البويضة – وفى العادة يصل حوالى ٥٠ إسبرم إلى قنوات المبيض بعد ٢ – ٥ دقائق من قذف الحيوانات المنوية فى المهبل . ويساعد إنقباض الرحم أثناء التزاوج على سرعة إنتقال الحيوانات المنوية فى الجهاز التناسلى للأنثى – ويحدث هذا الإنقباض تحت تأثير زيادة إفراز هرمون الأكسيتوسين وكذلك نتيجة تأثير البروستاجلاندينات المفرزة فى السائل المنوى. ويتطلب الأمر بقاء الحيوانات المنوية فى القناة التناسلية للأنثى عدة ساعات قبل "إكتساب القدرة على الأخصاب sperm capacitation" – وهذا يتضمن تفاعل الأكروسوم acrosome reaction الذى يشمل هدم وإندماج الغشاء البلازمى وغشاء الأكروسوم الموجودة فى رأس الإسبرم. ويتبع ذلك تحرر الإنزيمات التى تلعب دورا فى إختراق الحيوان المنوى للبويضة ، وخلال هذه المرحلة يصبح الحيوان المنوى زائد الحركة hypermotile . والإخصاب يحتاج إلى مهاجمة مستمرة للعديد من الحيوانات المنوية التى تحرر إنزيمات محللة من الأكروسومات وذلك لتفكيك خلايا التاج المتشعع corona radiata المحيطة بالبويضة . وقد تخترق عديد من الحيوانات المنوية التاج المتشعع المحيط بالبويضة كذلك قد يخترق أكثر من حيوان منوى المنطقة الشفافة zona pellucida – لكن يدخل البويضة حيوان منوى واحد فقط. وإستجابة لدخول الحيوان المنوى تكمل الخلية البيضية oocyte الإنقسام الإختزالى الثانى وتطرد الجسم القطبى (polar body) الثانى. ونواة الأنثى الأولية (pronucleus) الناتجة تتصل مع نواة الذكر الأولية التى تكونت بعد فقد ذيل الحيوان المنوى – وإندماج الأنوية الأولية للذكر والأنثى لتكوين الزيجوت تعيد حالة **ثنائية الكروموزومات diploid** فى البويضة.

وأثناء مرور الزيجوت فى قناة المبيض الذى يستغرق حوالى يومين ينقسم الزيجوت إنقسامات ميتوزية mitotic سريعة وتسمى الخلايا الناتجة **الخلايا البلاستولية blastomeres**. وعند اليوم الثالث تتكون كتلة مندمجة من الخلايا تسمى **كتلة الخلايا التوتية morula** التى تدخل إلى الرحم. وإستمرار إنقسام الخلايا ينتج كرة مجوفة هى **الحويصلة البلاستولية المبكرة early blastocyst** – وهى تتكون من طبقة واحدة من **الخلايا المحيطة trophoblast** (المغذية) ومن كتلة خلوية داخلية هى **القرص الجرثومى embryoblast** التى تتصل مع جدر الخلايا المحيطة عند القطب الجنينى embryonic pole من الحويصلة البلاستولية . وكتلة

الخلايا الداخلية يحدث لها تشكل ونمو لتكون الجنين embryo – فى حين تتصل الخلايا المحيطة مع الدورة الدموية للأم maternal circulation لتوفير وسيلة مبدئية لتبادل العناصر الغذائية والأكسجين والمخلفات الناتجة waste products بين الجنين والأم . وبعد البقاء فى الرحم لمدة حوالى يومين ينغرس القطب الجنينى من الحويصلة البلاستولية فى النسيج الطلائى لبطانة الرحم فى يوم ٦ (**شكل ١٠–١**) .



شكل (١٠–١) : **إنغراس الحويصلة البلاستولية فى الرحم** .

وإستجابة للحويصلة البلاستولية فإن الخلايا الطلائية وبطانة الرحم أسفلها يحدث بها تغيرات خلوية وهذه تسمى عملية **تكوين الطبقات المؤقتة decidualization**. ونتيجة لذلك يتضخم نسيج بطانة الرحم لتكوين حجرة إنغراس implantation chamber (تسمى **الطبقة المؤقتة decidua** وهى تسقط عند الولادة) وذلك لإحتواء الجنين النامى. وتتكاثر "الخلايا المحيطة" الملاصقة للغشاء الطلائى للرحم وتتحول إلى **طبقة محيطة مهاجمة syncytiotrophoblast** (التى تتكون من كتلة بروتوبلازمية عديدة الأنوية) (**شكل ١٠–١**) . وعند اليوم العاشر ينغرس الجنين تماما فى بطانة الرحم. وتكون الطبقات المهاجمة شبكات ذات فجوات lacunar التى

تتصل بالشعيرات الدموية فى بطانة الرحم لتكوين الدورة الدموية البدائية بين الرحم والمشيمة uteroplacental circulation.

وإستيرويدات الغدد الجنسية لازمة للإنغراس. وتوجد أدلة على أن الحويصلة البلاستولية تخلق استروجينات – ومن المعتقد إن الإستيرويدات المخلقة أو المتجمعة بواسطة الحويصلة البلاستولية تلعب دورا فى الإنغراس عن طريق أثر موضعى فى بطانة الرحم المجاورة. وفى رحم الفأر فإن عدد "المستقبلات النووية nuclear receptors" لكل من الإستراديول والبروجسترون أكبر عند أماكن الإنغراس فى بطانة الرحم عنه فى المناطق التى لا يحدث فيها إنغراس.

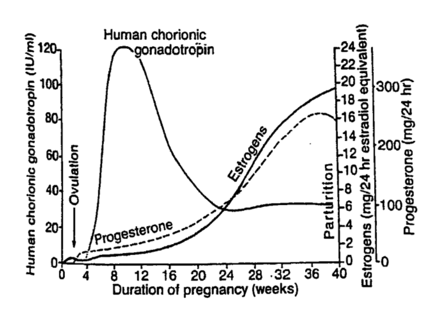
العوامل الهرمونية أثناء الحمل

Hormonal Factors in Pregnancy

١. الهرمون المشيمى المنشط للغدد الجنسية Human Chorionic Gonadotropin (hCG): يظهر هذا الهرمون فى الدم بعد عشرة أيام من التبويض بعد إنغراس البلاستيولا فى بطانة الرحم بفترة قليلة – ويزداد معدل الإفراز بسرعة ليصل إلى أقصى مستوى عند ١٠ – ١٢ إسبوع من بداية الحمل ثم يبدأ فى الإنخفاض تدريجيا ليصل إلى أقل مستوى عند الإسبوع العشرين تقريبا من الحمل (شكل ١٠–٢). ويفرز هذا الهرمون من المشيمة فى دم الأم والجنين – ويظهر كذلك فى البول حيث يوفر الأساس لأكثر الطرق شيوعا لتحديد الحمل. وهرمون hCG عبارة عن جليكوبروتين وزنه الجزيئى ٣٩,٠٠٠ يتكون من وحيدتين - α,β subunits وهو قريب فى التركيب والوظيفة مع هرمون التبويض المفرز من النخامية. ووحيدات β (β-subunits) لكل من hCG , LH متشابهة فى التركيب – ويرتبط هذين الهرمونين بنفس المستقبل وتحدث إستجابات بيولوجية متشابهة.

وأهم وظائف hCG هو تنشيط تخليق البروجسترون بواسطة خلايا الجسم الأصفر. وفى البداية ينشط إنتاج بروجسترون الجسم الأصفر بواسطة هرمون التبويض (LH) من النخامية لكن تنخفض مستويات LH بشدة بعد تدفق LH/FSH (LH/FSH surge) فى منتصف الدورة. وفى أثناء الدورة الحيضية يصل إفراز البروجسترون من الجسم الأصفر إلى الذروة بعد حوالى ٨ أيام من

تكوينه – وإذا لم يتم إخصاب البويضة تنخفض مستويات البروجسترون بسرعة ويتبع ذلك حدوث الحيض . ودور هرمون المشيمة المنشط للغدد الجنسية (hCG)



شكل(١٠-٢): معدلات إفراز الإستروجين والبروجسترون والهرمون المشيمى المنشط للغدد الجنسية (HCG) عند المراحل المختلفة من الحمل.

هو إنقاذ الجسم الأصفر وإطالة عمره وذلك بتحويله إلى جسم أصفر الحمل **corpus luteum of pregnancy**. ويوجد دليل على وجود مستقبلات لـ hCG فى خلايا الجسم الأصفر مماثلة لمستقبلات LH – ولذا تسمى عادة مستقبلات LH/hCG. وتحت تأثير hCG ينمو الجسم الأصفر إلى ضعف حجمه الأصلى بعد شهر من بداية الحمل ويستمر فى إفراز البروجسترون (والإستروجين) اللازمة لإستمرار الحمل. والجسم الأصفر هو المصدر الرئيسى للبروجسترون فى فترة ٧ أسابيع من بداية الحمل فى الإنسان وعند إزالة الجسم الأصفر فى هذه الفترة يحدث إجهاض تلقائى – وبعد هذه الفترة تفرز المشيمة كميات كافية من البروجسترون للحفاظ على الحمل حتى ميعاد الولادة. ويضمر الجسم الأصفر ببطء بعد الأسبوع ١٣ – ١٧ من بداية الحمل.

وفى الثدييات الأخرى فإن وجود الجسم الأصفر لازم للإبقاء على الحمل حتى : ٧٠ – ١٠٠ يوم فى الافراس ، ٥٠ – ٦٠ يوم فى النعاج ، وطوال فترة الحمل فى الأرنب والخنزيرة .

والغدة النخامية فى عديد من الثدييات (مثل الفئران والأرانب وليس الثدييات العليا) أساسية فى التطور المبدئى وفى استمرار الجسم الأصفر فى الأنثى الحامل. فإزالة النخامية فى هذه الحيوانات ينتج عنه ضمور الجسم الأصفر والذى يمكن المحافظة عليه بإعطاء مستخلصات النخامية. وهرمون النخامية المسئول عن إبقاء الجسم الأصفر فى هذه الأنواع هو البرولاكتين. وفى الفأر فإن غرس النخامية الأمامية فى مكان بعيد عن مكانها الأصلى (مثل الكلية) بعد التبويض بفترة قصيرة يسمح بتطور الأجسام الصفراء إلى صورة نشطة .. وفى نفس الوقت تبقى الأنثى فى حالة حمل كاذب pseudopregnancy . ففى غياب تثبيط الهيبوثالامس فى هذا المكان البعيد تقوم النخامية الأمامية بإفراز البرولاكتين تلقائيا. ويتم غرس البويضة المخصبة فى الرحم بواسطة عناصر عصبية حسية التى تنقل هذه المعلومات (عن طريق أعصاب شوكية واردة) إلى الهيبوثالامس – وينتج عن ذلك تثبيط الخلايا العصبية المفرزة للدوبامين DA (dopaminergic neurons) فى الهيبوثالامس .. وفى غياب إفراز الدوبامين فى الأوعية البابية للنخامية يفرز البرولاكتين تلقائيا.

كذلك يؤثر hCG على خصية الجنين الذكر حيث ينشط تخليق التستسترون فى خلايا ليدج. وينتج عن إنتاج هذه الكمية القليلة من التستسترون نمو الأعضاء الجنسية الذكرية فى الجنين وكذلك نزول الخصية إلى كيس الصفن قرب نهاية الحمل.

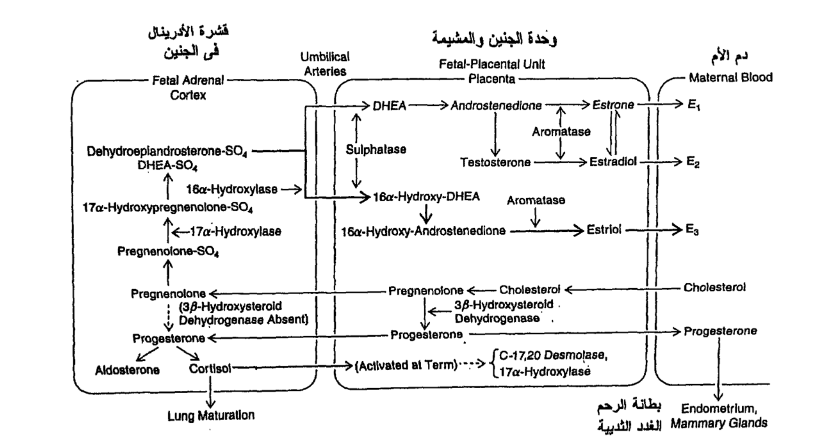
٢. وحدة الجنين والمشيمة The Fetal – Placental Unit : مع إضمحلال الجسم الأصفر فى الثدييات العليا ينتج البروجسترون والإستراديول بواسطة المشيمة. لكن المشيمة غير قادرة على إنتاج هذه الهرمونات الإستيرويدية بدون توفير المواد الأولية precursors من كل من الجنين والأم.

(أ) البروجسترون Progesterone. تفرز المشيمة كميات هائلة من البروجسترون تصل إلى حوالى ٢٥٠ ملليجرام يوميا قرب نهاية الحمل – حيث يزداد معدل الإفراز إلى ١٠ أضعاف خلال الحمل (**شكل ١٠-٢**) . لكن المشيمة لا تستطيع تخليق البروجسترون من البداية (de novo) وتعتمد على الكولسترول الوارد من دم

الأم (شكل ١٠–٣). والبروجسترون الناتج بواسطة المشيمة يحرر إلى دم الأم ليقوم بوظائف عديدة مرتبطة بالحمل وهى: المحافظة على تركيب ونشاط الرحم ؛ يثبط إنقباض الرحم وطرد الجنين ؛ نمو وتطور الغدة الثديية ؛ تثبيط إفراز هرمونات النخامية المنشطة للغدد الجنسية $GTH_{(S)}$. كذلك يستخدم بروجسترون المشيمة كمادة أولية لإنتاج الهرمونات الكورتيكويدية corticoids بواسطة أدرينال الجنين التى تفتقد إنزيم **3β-hydroxysteroid dehydrogenase** .

(ب) **الإستروجينات Estrogens**. كذلك تفرز المشيمة كميات متزايدة من الإستروجينات حيث يصل الإنتاج اليومى من إستروجينات المشيمة قرب نهاية الحمل إلى حوالى ٣٠ ضعف كمية الإستروجين الطبيعى (**شكل ١٠–٢**). ويستخدم المشيمة pregnenolone بواسطة أدرينال الجنين لإنتاج المواد الأولية اللازمة لإنتاج الإستروجينات فى المشيمة. فالمشيمة بمفردها لها مقدرة محدودة على تخليق الإستروجين بسبب **قلة نشاط إنزيم 17α-hydroxylase**(17 α – OHase) _ لكن هذا الإنزيم فى قشرة أدرينال الجنين مسئول عن إنتاج $DHEA\text{-}SO_4$ ويعمل هذا الإستيرويد كمادة أولية لتخليق الإسترون estrone (E_1) والإستراديول estradiol (E_2) بواسطة المشيمة . لكن معظم المادة الأولية تتحول بواسطة إنزيم - 16 α OHase فى أدرينال الجنين إلى مركبات تؤدى إلى إنتاج كبير من الإستريول estriol (E_3) (**شكل ١٠–٣**) . وقد يستعمل قياس مستويات الإستريول فى دم وبول الأم كوسيلة لتقدير حالة الجنين الصحية . والكميات الكبيرة من الإستروجينات التى تنتج من المشيمة تعمل على : تضخم الرحم ؛ تضخم الثديين ونمو الأوعية اللبنية فى الثدى ؛ نمو وتضخم الأعضاء الجنسية الخارجية للأنثى ؛ كذلك تعمل على إرتخاء أربطة الحوض لتسهيل مرور الجنين فى قناة الولادة birth canal.

مما سبق يتضح أن أدرينال الجنين والمشيمة يمكن إعتبارهما "غدد صماء غير كاملة" بخصوص إنتاج الهرمونات الإستيرويدية . ويوجد مرور دائرى circular flow من المواد الإستيرويدية الناتجة من الأيض (metabolites) التى تمر من الأم إلى المشيمة ثم إلى أدرينال الجنين – ثم تعود مرة أخرى خلال المشيمة إلى دم الأم. وتطور هذا الجهاز المعقد المتكون من هذه الأجزاء لازم للمحافظة على الحمل وكذلك لتوفير الوسائل لحدوث عملية الولادة.



شكل (١٠-٣) : وحدة الجنين والمشيمة.

٣. الهرمون المشيمى المنبه للنمو والضرع Human Chorionic Somatomammotropin (hCS) : هو بروتين يتكون من ١٩١ حمض أمينى قريب فى التركيب من "هرمون النمو" فى الإنسان . ويبدأ إفرازه فى الأسبوع الخامس من الحمل ويزداد الإفراز خلال بقية الحمل وتتناسب هذه الزيادة مع الزيادة فى وزن المشيمة. ويفرز بكميات أكبر عدة مرات عن كل الهرمونات المفرزة من المشيمة . والهرمون : يسبب تطور مبدئى للثدى ولذلك سمى فى البداية **لاكتوجين المشيمة placental lactogen** لتشابه وظائفه مع وظائف البرولاكتين ؛ له نشاط قليل مشابه لهرمون النمو فى تخليق البروتين ؛ يسبب نقص الحساسية للإنسولين – ويقلل إستهلاك الجلوكوز بواسطة الأم ويوفر كميات أكبر منه للجنين ؛ ينشط تحرر الأحماض الدهنية الحرة (FFA) من مخازن الدهون فى الأم لتمدها بمصادر طاقة بديلة عن الجلوكوز . أى أن الهرمون له تأثير عام على الميتابوليزم . وقد وجد الهرمون "أثناء الحمل فى ثدييات أخرى" مثل الأبقار والأغنام والماعز والفئران. ويؤثر لاكتوجين المشيمة على تركيب ووظيفة الغدة اللبنية فى مواسم الحليب التالية فى الأبقار والماعز – وقد إقترح البعض إستخدام تركيز هذا الهرمون كوسيلة للحكم على كفاءة إنتاج اللبن المستقبلية حيث أن الأنثى التى تنتج كمية أكبر من لاكتوجين المشيمة تكون عالية الكفاءة فى إنتاج اللبن.

٤. عوامل هرمونية أخرى أثناء الحمل:

(أ) سيرم الأفراس الحوامل (PMS) Pregnant Mare Serum:
يفرز هذا الهرمون من أقداح بطانة الرحم (endometrial cups) إبتداء من اليوم ٣٥ – ٤٠ من الحمل فى الأفراس ويصل إلى أقصى مستوى عند اليوم ٧٠ ثم يقل تدريجيا حتى يختفى تقريبا عند اليوم ١٤٠ من الحمل. وهذا الهرمون جليكوبروتين له عمر بيولوجى طويل وفعله مشابه لفعل FSH – وينبه تكوين جسم أصفر ثانوى عند ٤٠ – ٥٠ يوم من الحمل وهذه الأجسام الصفراء الثانوية (المساعدة) تقوم بإفراز كميات كبيرة من البروجسترون . كما أن PMS يشجع نشاط الجسم الأصفر الأولى.

(ب) إفرازات النخامية: يزداد حجم الغدد النخامية حوالى ٥٠% خلال الحمل ويزداد إنتاجها من ACTH ، TSH ، والبرولاكتين – فى حين يثبط بدرجة كبيرة إفراز الجونادوتروبينات (FSH ، LH) نتيجة إفراز كميات كبيرة من الإستروجين والبروجسترون من المشيمة.

(جـ) إفرازات قشرة الأدرينال : يـــزداد إفــراز الجلوكوكورتيـــكويدات glucocorticoids (GI) أثناء الحمل مما قد يساعد على تحريك الأحماض الأمينيـة من أنسجة الأم لتستعمل فى بناء أنسجة الجنين . كذلك يتضاعف إفراز **الألدوستيرون** ليصل إلى أقصى مستوى عند نهاية الحمل – وهذا الهرمون (بجانب الإســـتروجين) يساعد على إعادة إمتصاص كميات كبيرة من الصوديوم عن طريق الكلية وعلى إبقاء السوائل بالجسم والذى قد يؤدى أحيانا إلى إرتفاع ضغط الدم.

(د) إفرازات الدرقية: يزداد حجم الدرقية بمقدار ٥٠ % خلال الحمل ويـــزداد إنتاجها من الثيروكسين بنفس المقدار. وتزداد كمية الثيروكسين المرتبطة بـــالبروتين أما الصورة الحرة من الهرمون فى الدم فلا تتغير.

(هـ) إفرازات جارات الدرقية: تتضخم جارات الدرقية عادة أثنـــاء الحمـــل خصوصا إذا حدث نقص للكالسيوم فى غذاء الأم . زيادة نشاط الغدة يســـبب زيـــادة إمتصاص الكالسيوم من عظام الأم للحفاظ على مستواه فى دمها ومنه يـــأخذ الجنيـــن لبناء عظامه. ويزداد كذلك إفراز الباراثرمون parathormone بدرجة كبيرة أثنـــاء إدرار اللبن بعد الولادة.

(و) إفراز الريلاكسين Relaxin: يفرز من الجســم الأصفــر والمشـــيمة. ويزداد إفرازه من الجسم الأصفر تحت تأثير hCG الذى يزيد فى نفس الوقت إفـــراز البروجسترون والإستروجين من الجسم الأصفر. والريلاكسين ببتيد وزنـــه الجزيئـــى ٩,٠٠٠. وعند حقنه يسبب إرتخاء أربطة الإرتفاق العانى pubic symphysis فـــى الفأر أثناء الشياع وفى خنزير غينيا Guinea pig – وهذا التأثير قليـــل فـــى أنثـــى الإنسان الحامل .. وقد يقوم بهذا الدور هرمون الإستروجين. والريلاكســـين يســـبب ليونة (softnes) عنق الرحم فى المرأة الحامل وقت الولادة.

إستعمال الهرمونات لمنع الحمل Hormonal Contraception

العقاقير المانعة للحمل فى النساء والشـــائعة الإســـتعمال طبيـــا تحتـــوى علـــى الإســـتروجينات أو البروجســـترونات ســـواء كـــل بمفردهـــا أو عمـــل مخـــاليط combinations من تركيزات مختلفة لكل منهما. والإستروجينات عـــادة مشـــتقات مخلقة من الإيثينيل استراديول **ethinyl estradiol** فى حيـــن أن البروجســـترونات عادة مشتقات من 19-nortestosterone أومشتقات مـــن 17-(OH)progesterone

مثل norethindrone (شكل ١٠-٤) . ومستحضرات مخاليط منع الحمل تحتوى على إستروجين وبروجسترون - وغالبا ما تعطى يوميا لمدة ٢٠ يوما ثم يوقف تعاطيها لمدة ٥ أيام يحدث خلالها الحيض (أى نزول الدم من الرحم) نتيجة منع الدعم الهرمونى . وعن طريق التغذية الرجعية السالبة على الهيبوثالامس (وربما على النخامية أيضا) يحدث تثبيط إفراز كل من LH , FSH ويغيب تدفق LH/FSH (LH/FSH surge) . وفشل زيادة إفراز FSH فى المرحلة الحويصلية ينتج عنه عدم تطور حويصلات المبيض وتبقى مستويات الإستراديول فى الدم (المفرزة فى الجسم) منخفضة بسبب تثبيط إفراز كل من LH , FSH . وإعطاء **البروجسترون بمفرده** يحدث تغيرات فى تركيب مخاط عنق الرحم والتى قد تمنع دخول الحيوانات المنوية إلى تجويف الرحم .. بجانب أثره على تثبيط إفراز الجونادوتروبينات ومنع تطور الحويصلات. كذلك فإن التركيب الدقيق لبطانة الرحم قد يتغير وبذا قد يعارض إنغراس البويضة إذا حدث إخصاب لها.

وبعض نظم منع الحمل بواسطة الإستيرويدات تتضمن إعطاء الإستروجينات وحدها لعدة أيام (عادة ١٥ يوما) يتبعها إعطاء البروجسترون لعدة أيام (عادة ٥ أيام). وهذه المعاملة المتتابعة للهرمونات **sequential** تحاكى لدرجة ما التسلسل الطبيعى لإفراز هرمونات المبيض الإستيرويدية. وقد استعملت جرعة عالية من **الإستيروجين** ببعض النجاح كوسيلة لمنع الحمل بعد الإتصال الجنسى (postcoital) . وقد أستعملت مادة silastic المشبعة بالإستيرويد (steroid – impregnated) كوسيلة لتوفير تحرر بطئ للبروجسترون وذلك كأحد مستحضرات منع الحمل. كذلك وضعت أدوات داخل الرحم intrauterine devices (IUD) مشبعة بالبروجسترون وقد وجد أنها تحدث آثارا ملحوظة لمنع الحمل.

ووسائل منع الحمل التى تعطى عن طريق الفم oral contraceptives تزيد خطورة حدوث مرض الجلطة الدموية المسببة للإنسداد الوريدى - وذلك عن طريق زيادة حجم الجلطات داخل الأوردة والتى تتكون إستجابة لإصابة الأنسجة الطلائية البطانية أو غيرها من العوامل التى تنشط تكوين الجلطة thrombin . والجزء الإستروجينى فى مركبات منع الحمل التى تعطى عن طريق الفم مسئول عن هذا التأثير حيث ينقص نشاط مضاد الثرومبين (antithrombin III) . وبجانب هذه الخطورة فى تكوين الجلطات فى الأوردة فإن مركبات منع الحمل هذه تزيد أيضا خطورة حدوث الذبحة القلبية والسكتة الدماغية والسكتة بسبب النزيف. ومع ذلك ففى

النساء تحت عمر ٣٥ عاما فإن معدل الوفيات بسبب إستعمال مركبات منع الحمل المعطاة عن طريق الفم أقل من ١/٤ خطورة الوفيات المرتبطة بتعقيدات الحمل في النساء اللاتى لا تستعملن أى طريقة لمنع الحمل .

Ethinyl Estradiol

Norethindrone

شكل (١٠-٤):التركيب الجزيئى لبعض الإستيرويدات الشائعة الإستعمال لمنع الحمل: Ethinyl Estradiol (مركب إستروجينى) و Norethindrone (بروجسترون).

وتم تطوير مشابهات الهرمون المحرر للجونادوتروبينات (GnRH) العالية النشاط لإحتمال إستعمالها لرفع الخصوبة فى الذكور والإناث - وقد وجد أن لها تأثيرات متناقضة حيث قد يكون لها تأثيرات مثبطة على وظائف النخامية والغدد الجنسية فى كلا الجنسين. وإعطاء هذه المشابهات المنشطة بعد التبويض قد تسبب تحلل الجسم الأصفر فى النساء . وتأثيرات مشابهات GnRH هذه قد تحدث على مستوى النخامية لتقلل عدد مستقبلات GnRH - وكذلك على مستوى الغدد الجنسية gonads ربما لتقلل مستقبلات الجونادوتروبينات .

إنهاء الحمل Pregnancy Termination: زيادة تركيزات البروجسترون فى البلازما مسئولة عن عدم التبويض أثناء الحمل حيث تعمل عن طريق التغذية الرجعية السالبة على (الهيبوثالامس - والنخامية) لمنع إفراز هرمون التبويض (LH) . وهذا الأثر المثبط للبروجسترون هو أساس عمل حبوب منع الحمل (oral contraceptives) التى تحتوى على مشابه للبروجسترون (analog)

مخلق. مركب RU 486 هو إستيرويد له تجاذب قوى لمستقبل البروجسترون – وهو أول عامل نشط مضاد للبروجسترون وقد استعمل بنجاح لإعاقة الحمل المبكـــر . أى أن RU 486 تحتل المستقبلات وتمنع البروجسترون من الإرتباط بها – لذا تفشـل أى عمليات تعتمد على البروجسترون مثل المحافظة على الحمل .

□□□

الولادة Parturition

يلزم وجود جسم أصفر نشط للمحافظة على الحمل فى عديد من الثدييات (مثـــل الماعز والخنزيرة) – وإضمحلال الجسم الأصفر فى هذه الأنواع يبدأ عملية الولادة . وفى الأنواع الأخرى التى تعتمد على المشيمة (مثـــل الأغنـــام والثدييـــات العليـــا) يضمحل الجسم الأصفر لفترة طويلة قبل الولادة – وفى هذه الأنواع يحدث نقص فـــى إستيرويدات معينة فى المشيمة وهذا يلعب دورا رئيسيا فى عملية الولادة. وتشـــترك بروستاجلاندينات الرحم فى بداية ولادة الجنين عن طريق التأثير علـــى عـــدد مـــن الأماكن الهدف target sites – وقد يساعد واحد أو أكثر من هرمونات نخاميـــة الأم والجنين فى تنشيط عمليات تؤدى إلى الولادة.

التنظيم الهرمونى – العصبى لعملية الولادة
Neuroendocrine Control of Parturition

١.نسبة الإستروجين / البروجسترون (E/P Ratio) : يحدث فى معظم الثدييات إنخفاض فى مستوى البروجسترون فى الدم قبل الولادة . وفى الأنواع التـــى تعتمد على الجسم الأصفر فى الإبقاء على الحمل يحدث ذلك بواسطة عوامـــل فـــى الرحم محللة للجسم الأصفر luteolytic factors (مثل البروستاجلاندينات فى بعض الأنواع) . وفى الأنواع الأخرى التى تعتمد على المشيمة تحدث تغيرات فـــى نشـــاط الإنزيمات التى تزيد إنتاج الإستروجين والتـــى تـــؤدى إلـــى إنخفـــاض مســـتويات البروجسترون . والبروجسترون له أثر مباشر على معارضـــة إنقبـــاض العضـــلات الملساء فى الرحم الذى يحدث بواسطة الأكسيتوسين أو البروســـتاجلاندينات . وقـــد أقترحت نظرية التثبيط بواسطة البروجســـترون progesterone block لتوفـــير تفسير مناسب لآلية حماية الرحم من الإنقباض وطرد الجنين قبل الأوان – وفى هـــذه

النظرية فإن إنخفاض مستويات البروجسترون عند الولادة هى المنشط لعملية الولادة. وعلى الرغم من أن انخفاض مستوى البروجسترون فى الدم يحدث قبل الولادة فـــى معظم الثدييات – فإن هذا لا يحدث بدرجة كافيـة فـى الإنسـان والثدييـات العليـا primates وفى هذه الأنواع وجد بعض البـاحثين نقـص فـى "عـدد مسـتقبلات البروجسترون" فى عضلات الرحم قبل الولادة مباشرة .

وتعمل **الإستروجينات** على زيادة تهيج عضلة الرحم ربما عن طريق خفض جهد أغشية العضلات الملساء فى الرحم – ويعارض البروجسترون أثر الإستروجين علـى عضلة الرحم . وفى الفأر يزداد "عدد مستقبلات الإستروجين" فى الرحم عند نقـص مستويات البروجسترون. ويعمل الإستروجين على زيادة إنقباض الرحم بعدة آليـات: يزيد نشاط الإنزيم المخلق للبروستاجلاندين prostaglandin synthetase وتخليـق البروستاجلاندينات فى بطانة الرحم ؛ يزيد مستقبلات الأكسيتوسين فى عضلة وبطانـة الرحم ؛ يزيد إنتاج وإفراز الأكسيتوسين بواسطة النخامية العصبية.

٢. **البروستاجلاندينات Prostaglandins** : يوجد دليل فى كل الأنـواع التى درست على أن البروستاجلاندينات تلعب دورا هاما فى عملية الولادة .. حيـث أن زيادة تخليق وإفراز البروستاجلاندينات تسـبق عمليـة الـولادة . وفـى بعـض الحيوانات الكبيرة (مثل الماعز والخنزيرة) التى تعتمد على الجسم الأصفر كمصـدر للبروجسترون فإن البروستاجلاندين prostaglandin $F_{2\alpha}$ (**PG $F_{2\alpha}$**) المفرزة مـن بطانة الرحم ربما هى العامل المسبب لتحلل الجسم الأصفر وضموره (عـن طريـق معارضة ورود الدم إلى الجسم الأصفر) – وإنخفاض إنتاج البروجسترون من الجسـم الأصفر يتبعه انقباضات الرحم والولادة . وكما سبق فإن تخليـق بروسـتاجلاندينات الرحم تنشط بواسطة إستروجينات المشيمة.

٣. **البرولاكتين المشيمى Placental Prolactin**: تـزداد مسـتويات البرولاكتين فى جنين الإنسان فى المراحـل المتـأخرة مـن الحمـل . ومسـتويات البرولاكتين مرتفعة جدا فى السائل الأمنيونى amniotic fluid (المحيط بـالجنين) – وقد ثبت تخليـق الـبرولاكتين بواسـطة أنسـجة المشـيمة الكوريونيـة المؤقتـة choriondecidual . وهذا البرولاكتين المشيمى متشابه كيماويـا مـع برولاكتيـن النخامية – ولذا يجب التمييز بينه وبين لاكتوجين المشـيمة placental lactogen (PL)الذى يختلف عنه بدرجة كبيرة فـى الـتركيب الأولـى . زيـادة مسـتويات

البرولاكتين تتوافق مع مراحل التطور التى يحدث خلالها تغيرات رئيسية فى نمو أعضاء الجنين – وقد تكون مسئولة عن زيادة نمو ونشاط قشرة أدرينال الجنين.

٤. الأكسيتوسين Oxytocin: الأكسيتوسين هرمون يفرز من النخامية العصبية وله تأثير مباشر على إنقباض الرحم . وترصد تحركات الجنين بواسطة مستقبلات موجودة فى عنق الرحم وتنقل بواسطة الأعصاب الواردة إلى الحبل الشوكى (spinal afferents) – وهذه تنشط إفراز الأكسيتوسين أثناء الولادة فى الإنسان . وتزداد حساسية عضلات الرحم للأكسيتوسين بواسطة الإستروجين وتنقص بواسطة البروجسترون . وفى أنثى الإنسان تزداد مستويات الأكسيتوسين (وكذلك الإستروجين) فى دم الأم مع التقدم فى الحمل – لكن ليس من الواضح هل الأكسيتوسين هو العامل الذى يبدأ عملية الولادة فى الإنسان أو هو فقط يسهل عملية الولادة. ومن المعروف فى الفأر أن الإستروجين يزيد تجاذب وعدد "مستقبلات الأكسيتوسين" فى الرحم. وآثار الأكسيتوسين على الرحم قد يتوسطها (بطريق غير مباشر) تنشيط إنتاج $PGF_{2\alpha}$ فى بطانة وعضلات الرحم – ثم تقوم $PGF_{2\alpha}$ بتنشيط الخلايا العضلية الملساء فى الرحم وتؤدى إلى انقباض الرحم وطرد الجنين . وبجانب دوره فى المساعدة فى عملية الولادة فإن أثر الأكسيتوسين على إنقباض الرحم يؤدى إلى نقص فقد الدم بعد الولادة.

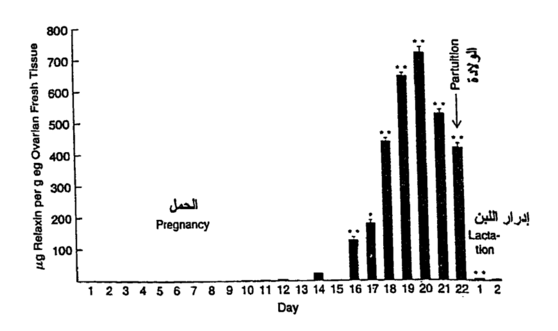
٥. قشرة الأدرينال الجنينية The Fetal Adrenal Cortex: توجد أدلة قوية خصوصا فى الأغنام (وكذلك فى غيرها من الثدييات الكبيرة) على أن الولادة يبدأها تنشيط محور (النخامية – الأدرينال) فى الجنين ، حيث تزداد خلايا غدة قشرة الأدرينال فى الجنين فى الحجم وفى العدد . ويمكن إحداث الولادة قبل الأوان فى النعجة الحامل بواسطة حقن (infusion) الهرمون المنشط لقشرة الأدرينال ACTH أو الجلوكوكورتيكويدات gluocorticoids وليس الكورتيكويدات المعدنية mineralocorticoids – ويمكن منع الولادة بإزالة أدرينال أو نخامية الجنين .

وزيادة إنتاج الجلوكوكورتيكويدات فى جنين الأغنام ينشط إنتاج الإستروجين من البروجسترون فى المشيمة – ولذا يؤدى هذا إلى إنخفاض تركيزات البروجسترون فى بلازما وأنسجة الأم بجانب زيادة تركيزات الإستروجين . وأثر الجلوكوكورتيكويدات المفرزة من أدرينال الجنين هو تنشيط تخليق إنزيم **17,20 desmolase** ، **17α-OHase** فى المشيمة (شكل ١٠–٣). والتغيرات الناتجة فى

نسبة الإستروجين / البروجسترون تنشط إنتاج البروستاجلاندينات أو الهرمونات المشابهة (مثل prostacyclins) في الرحم – وكذلك يزيد عدد مستقبلات الأكسيتوسين في الرحم .

٦. **الريلاكسين Relaxin**: أشار هيساو Hisaw عام ١٩٢٦ إلى أن مستخلص مائي للأجسام الصفراء المأخوذة من الخنزيرة الحامل سبب إرتخاء (relaxes) الإرتفاق العاني pubic symphysis في خنزير غينيا Guinea pig. وقد تم تنقية المادة النشطة فسيولوجيا وسميت ريلاكسين relaxin . وقد وجد تشابه في التركيب بين هرموني الريلاكسين والإنسولين ، وبجانب ذلك فإن الريلاكسين (مثل الإنسولين) يخلق كبادئ هرمون prohormone في صورة سلسلة واحدة قبل تحولها إلى هرمون مكون من سلسلتين .

وأثبتت الدراسات على عدد من الأنواع (التي تشمل الإنسان) أن الجسم الأصفر هو مصدر الريلاكسين (خلايا الجسم الأصفر الحبيبية granulosa lutein cells) . كذلك قد ينتج الريلاكسين ويخزن داخل الخلايا الحبيبية الموجودة في بطانة الرحم في بعض أنواع القرود (Rhesus) وفي أنثى الإنسان البالغة . وفي بعض الأنواع (مثل خنزير غينيا Guinea pig والقطة والأرنب والفرس) وجد أن الريلاكسين في البلازما أو السيرم ينتج أساسا من المشيمة أو الرحم. وتركيزات الريلاكسين في أنسجة الجسم الأصفر وغيره من الأنسجة تصل إلى أقصاها أثناء الحمل (شكل ١٠–٥). وفي السيدة الحامل فإن تركيز الريلاكسين في الوريد الآتي من المبيض الذي يحتوي على جسم أصفر الحمل يكون أعلى ٤ مرات عنه في الدم السطحي أو في وريد المبيض من الجانب الآخر contralateral. ويوجد الريلاكسين في السيرم مبكرا في الأسبوع الرابع من الحمل ويبقى طوال فترة الحمل – ومستوياته لا يمكن تقديرها في بلازما المرأة الغير حامل . وترتفع مستويات الريلاكسين في البلازما إلى أقصاها قبل الولادة بفترة قصيرة في القوارض والخنازير – والذي يصاحبها زيادة إتساع عنق الرحم وتكوين الرباط العاني interpubic ligament . كذلك يزداد مستوى الريلاكسين في البلازما بدرجة ملحوظة في المراحل الأخيرة من الحمل في الكلب والقرود والإنسان . وقد وجد الريلاكسين في "خصية" الحيوان المدرع armadillos والديوك roosters لكن لا يوجد في الخصية أو في الدم لعدد من ذكور الثدييات ومنها الإنسان – ودور الريلاكسين في الذكر غير معروف أو مؤكد.



شكل (١٠-٥):مستويات هرمون الريلاكسين فى مستخلصات مبايض الفئران أثناء الحمل والرضاعة.

الآثار البيولوجية للريلاكسين تصاحب الحمل والولادة . ويؤثر الريلاكسين على الإرتفاق العانى لتحويل الأنسجة الضامة من النوع الغضروفى المندمج إلى تركيب أكثر مرونة (flexible) – وهذه الزيادة فى المرونة وتضخم قناة الولادة birth canal هامة لنجاح الولادة فى عدد من الأنواع . وقد يعمل الريلاكسين فى بطانة الرحم فى القرد كهرمون موضعى لتنظيم تضخم وتكاثر الخلايا البطانية الطلائية فى الأوعية الدموية أسفل الجنين المنغرس مباشرة – وهذه الإستجابة تسبب زيادة ورود الدم إلى الجنين . كذلك فإن الريلاكسين يثبط حركة الرحم عن طريق إرتخاء عضلات الرحم (أى يلعب دورا فى المحافظة على الحمل) . ويسبب الريلاكسين

زيادة إفراز إنزيمين أساسيين لتحلل الكولاجين وهما الإنزيم المحلل للكولاجين **collagenase** والعامل المنشط للبلازمينوجين **plasminogen activator** من خلايا الأغشية الأمنيونية والكوريونية المغلفة للجنين (in vitro) – وهذه الملاحظات تشير إلى إحتمال التأثير الموضعي للريلاكسين على تحلل الكولاجين في الأغشية الجنينية والتي تؤدي إلى تمزقها وقت الولادة . كذلك يوجد تآزر بين الريلاكسين وهرمون النمو في تنشيط نمو الغدة الثديية . وهناك أدلة على أن الريلاكسين يلعب أدوارا عديدة في تجهيز الأنثى للولادة وربما أدوارا أخرى لها علاقة بالحمل .

ويعمل الريلاكسين على الرحم المعامل مسبقا بالإستروجين estrogen-primed .. لكن كل من الريلاكسين أو الأستروجين غير مؤثرة في الحيوانات المزال منها النخامية إلا في حالة إعطاء هرمون النمو في نفس الوقت مع الإستروجين والريلاكسين. وتعمل الإستروجينات على الإرتفاق العانى لتحويل خلاياه الغضروفية إلى خلايا هادمة للغضاريف chondroclasts وخلاياه العظمية إلى خلايا هادمة للعظام osteoclasts . ودور الريلاكسين هو تحرير إنزيمات الليسوزومات المحللة **lysosomal hydrolases** من هذه الخلايا إلى النسيج البينى للغضروف . ويزيد الريلاكسين مستوى cyclic AMP في الإرتفاق العانى في الفئران حيث تعمل كرسول ثانى داخل الخلية . كذلك فإن الريلاكسين يزيد مستويات cyclic AMP في شرائح الرحم (strips) المأخوذة من إناث الفئران المعاملة بالإستروجين – وأثر الريلاكسين على الرحم مباشر ولا يتوسطه المستقبلات الأدرينرجية -β (β-adrenergic receptors) التي عند تنشيطها تسبب أيضا إنبساط الرحم .

حقن **الأكسيتوسين** يسبب زيادة مستوى الريلاكسين في الدم الوريدى للمبيض في فترة الحمل المتأخرة في الخنزيرة – وذلك عن طريق أثر الأكسيتوسين على عضلات الرحم حيث ينشط إنتاج البروستاجلاندين ($PGF_{2\alpha}$) في الرحم . ومن المعروف أن $PGF_{2\alpha}$ تسبب الولادة في الخنزيرة عن طريق أثرها على تحلل الجسم الأصفر – كما أن حقن $PGF_{2\alpha}$ بكمية كافية لإحداث الولادة في الخنزيرة يزيد مستويات الريلاكسين. وحقن العامل المثبط لتخليق البروستاجلاندينات (مثل الإندوميثاسين indomethacin) قبل الولادة في الخنزيرة يبطئ تدفق الريلاكسين (relaxin surge) لعدة أيام بعد إنهاء إعطاء العقار.

وقد وجد أن ريلاكسين الإنسان يسبب زيادة مستويات cyclic AMP في خلايا النخامية الأمامية في الفئران (in vitro) . ويمنع هذا الأثر للريلاكسين بواسطة

السوماتوستاتين والدوبامين – مما يشير إلى أن الأثر يحدث فى الخلايا المفرزة لهرمون النمو (somatotrophs) والبرولاكتين (lactotrophs) فى النخامية الأمامية. كذلك أظهرت الدراسات أن الريلاكسين ينشط إفراز البرولاكتين من خلايا النخامية الأمامية فى الفأر (in vitro).

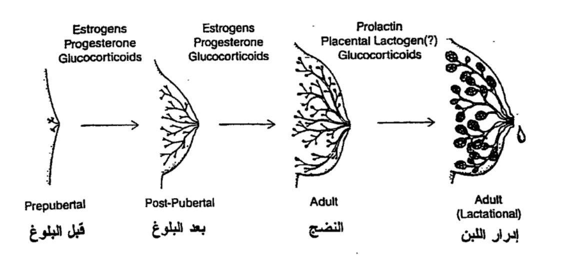
الولادة فى الإنسان : نموذج بدء الولادة فى الإنسان يشير إلى أن تزايد تركيز مستقبلات الأكستوسين فى الرحم يحدث نتيجة تزايد مستويات الإستروجين أثناء الحمل. والنمو السريع للجنين قرب نهاية الحمل يسبب زيادة تمدد الرحم والذى قد يسبب أيضا زيادة مستقبلات الأكسيتوسين فى الرحم قرب الولادة كما هو واضح فى الفئران. وزيادة أعداد مستقبلات الأكسيتوسين يخفض مستوى العتبة threshold فى الرحم إلى مستويات تسمح ببدء إنقباض عضلات الرحم. وقد يرتبط الأكسيتوسين مع مستقبلات فىالرحم وينشط تخليق البروستاجلاندينات – وتنشيط مستقبلات الأكسيتوسين وتخليق البروستاجلاندينات قد تعمل سويا كعوامل حاسمة فى بدء عملية الولادة . وأثناء الولادة التلقائية توجد زيادة فى مستويات الأكسيتوسين فى بلازما "الشريان" السرى الجنينى fetal umbilical artery بالمقارنة "بالوريد" السرى – مما يدل على مرور الأكسيتوسين من الجنين فى إتجاه الأم . والأكسيتوسين الناتج من الجنين قد يكون المنشط لزيادة إنتاج البروستاجلاندينات عند بدء الولادة . ونضج (الهيبوثالامس – النخامية العصبية) فى الجنين والذى يؤدى إلى تنشيط أدرينال الجنين وإفراز هرمونات النخامية العصبية قد يوفر الخطوات الأساسية النهائية لبدء عملية الولادة.

□ □ □

إدرار اللبن Lactation

نمو وتطور الغدة الثديية فى أنثى الثدييات لا يبدو واضحا إلا بعد بداية دورات المبيض ovarian cycles. فعند البلوغ تحدث زيادة نمو وتفرع القنوات ducts ويحدث تطور للفصيصات lobules – ومعظم الزيادة فى حجم الغدة الثديية سببه ترسيب الدهون بين الفصيصات. ونمو الغدة الثديية وتطورها عند البلوغ يحدث أساسا إستجابة لإستروجينات المبيض لكن تشترك أيضا هرمونات الجلوكوكورتيكويدات glucocorticoids من الأدرينال وهرمون النمو . ويبدأ نمو

الجهاز الفصيصى الحويصلى lobular – alveolar system أثناء الحمل . وبجانب لزوم الإستروجينات وربما الجلوكوكورتيكويدات وهرمون النمـــو لإســتمرار نمـــو القنوات اللبنية فإن البروجسترون والبرولاكتين لازمة للتطور الكامل لأجهزة القنـوات (شكل ١٠-٦) . وهرمون اللاكتوجين المشيمى placental lactogen لازم للتطـــور الكامل للثديين فى أنثى الإنسان الحامل . ويحدث إنتاج اللبن فى الغدة الثديية الناضجة قرب الولادة . والهرمونات التى تلعب دورا أساسيا فى نمو الغدة الثديية وتكوين اللبن lactogenesis فى بعـــض الأنـــواع هـــى : الإســـتروجينات ، البروجســـترون ، الجلوكوكورتيكويدات ، هرمـــون النمـــو ، الإنســـولين ، اللاكتوجيـــن المشـــيمى ، الريلاكسين ، والبرولاكتين. والأهمية النسبية للأدوار التى تقوم بها هذه الـــهرمونات فى الأنواع المختلفة غير معروفة بالضبط .



شكل (١٠-٦) : التنظيم الهرمونى لنمو وتطور الغدة الثديية.

وتبدأ مكونات اللبن فى الظهور قبل الولادة فى معظم الأنـــواع لكـــن التخليـــق بمعدلات عالية لا تحدث عادة إلا بعد الولادة . ويخلق اللبن داخل الخلايـــا المبطنـــة لحويصلات الغدة الثديية . واللبن مادة غذائية معقدة مكونة أساسا مـــن ســـكر اللبـــن

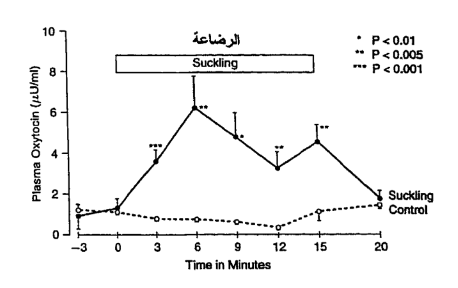
lactose ، والليبيدات ، وبروتينات اللبن (الكازين casein وبروتين مصل اللبن أو الشرش whey) – بجانب كاتيونات وحيدة وثنائية التكافؤ (monovalent، divalent) وكذلك أجسام مضادة immune antibodies . ويتحول الجلوكوز والجلاكتوز إلى سكر اللبن (اللاكتوز) بواسطة إنزيم lactose synthetase . كذلك تخلق أنواع من بروتينات اللبن الرئيسية (مثل الكازين) والبروتينات الغير رئيسية – وتحرر هذه البروتينات بواسطة الطرد الخلوى الحويصلى إلى تجاويف الحويصلات حيث تخزن لحين طردها بواسطة فعل هرمون **الأكسيتوسين** على الخلايا العضلية الطلائية myoepithelial cells المحيطة بالحويصلات.

وينظم إفراز اللبن بواسطة هرمون **البرولاكتين** عن طريق التأثير على مستقبلات الأغشية البلازمية للخلايا الإفرازية فى حويصلات الغدة الثديية. وفى الأرنب تحدث زيادة فى مستقبلات البرولاكتين متزامنة مع بداية إدرار اللبن .. وتحدث فى نفس الوقت الزيادة الرئيسية فى مستويات البرولاكتين فى السيرم عند الولادة . وينشط الإستراديول عدد مستقبلات البرولاكتين فى الغدة الثديية فى حين يثبط البروجسترون هذه الزيادة – والبرولاكتين كذلك يسبب تكوين المستقبلات الخاصة به . والزيادة الكبيرة فى تخليق اللبن التى تحدث بعد الولادة يمكن تفسيرها جزئيا بسبب **إزالة الأثر المثبط للبروجسترون** على الغدة الثديية بجانب الآثار الموجبة للبرولاكتين على تنشيط المستقبلات الخاصة به . وتنشيط إفراز البرولاكتين بواسطة الرضاعة لازم للمحافظة على تكوين اللبن بعد الولادة فى الإنسان. والأغشية البلازمية من الغدد الثديية المفرزة للبن فى الأرنب تستجيب للبرولاكتين بتحرير عامل له القدرة على تنشيط نسخ الجين الخاص بالكازين من أنوية خلايا الغدة الثديية (in vitro) – والإنسولين والجلوكوكورتيكويدات لازمة للإستجابة لهرمون البرولاكتين وذلك بإنتاج m-RNA الخاص بالكازين فى الخلايا الطلائية فى الغدد الثديية للفأر. وينشط تخليق الكازين واللاكتو ألبيومين α-lactalbumin بواسطة البرولاكتين ويمكن منع التخليق بالمعاملة فى نفس الوقت بالمضاد الحيوى الأكتينوميسين (actinomycin-D) .

وفى بعض أنواع الأسماك يقوم البرولاكتين بتنشيط إنزيم (Na^+/K^+-activated ATPase) فى الكلية – وينظم إخراج الصوديوم بواسطة غدة الأنف الملحية nasal salt gland فى بعض الطيور البحرية . كذلك ينشط البرولاكتين إنتقال الصوديوم والبوتاسيوم فى نسيج الغدة الثديية عن طريق أثره على **مضخة الصوديوم والبوتاسيوم** التى تقع كلية فى الأغشية القاعدية الجانبية basolateral فى الخلايا

الطلائية للغدة الثديية. وتنظيم انتقال الصوديوم عبر الخلايا الطلائية قد يكون العمـــل الأساسي للبرولاكتين على إنتاج اللبن بواسطة الغدة الثديية.

إفراز البرولاكتين من النخامية يثبط بواسطة الـــهيبوثالامس . ويفـــرز العـــامل المثبط للبرولاكتين PIF (وهو الدوبامين DA) من الهيبوثالامس إلى الجهاز البـــابى للنخامية حيث ينتقل إلى خلايا lactotrophs المفرزة للبرولاكتين فى الفص الأمامى. و"ينشط" إفراز البرولاكتين عند تثبيط إفراز الدوبامين مـــن الـــهيبوثالامس أو تثبيـــط تفاعل الدوبامين مع مستقبلات خلايا lactotrophs .. فـــى حيـــن "يثبـــط" إفـــراز البرولاكتين بواسطة ergot alkaloids مثل ergocryptine وهو مـــؤدى agonist على مستقبلات الدوبامين . والعامل المنبه لإفراز البرولاكتين هو "إنعكاس هرمونـــى عصبى neuroendocrine reflex" يتضمن أعصاب واردة من حلمات الثدى إلـــى الهيبوثالامس . وآلية الإنعكاس الهرمونى العصبى التى تحدث نتيجة الرضاعة مسئولة كذلك عن إفراز **الأكسيتوسين** من النخامية العصبية (**شكل ١٠-٧**). وتزداد تركيزات البرولاكتين فى الـــدم تدريجيا طوال فتـــرة الحمل ربما تحت تأثيـــر زيادة تركيزات



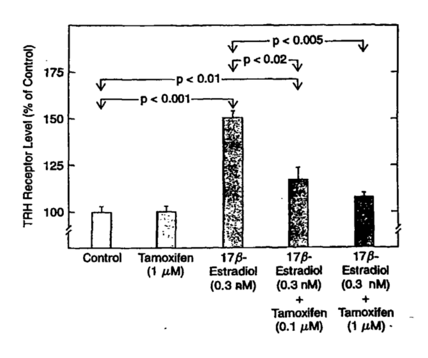
شكل (١٠-٧) : إرتفاع تركيزات الأوكسيتوسين فى البلازما أثناء الرضاعة فى أنثى الإنسان.

الإستيرويدات فى المشيمة خصوصا الإستروجينات – وبالرغم من ذلك يمنع إفـــراز اللبن بواسطة أثر مباشر للبروجسترون على الغدة الثديية . وعنـــد الـــولادة تصبـــح مستويات البرولاكتين فى الدم أكبر حوالى ٢٠ ضعف المستوى الطبيعى ، لكن تبقـــى مستويات الهرمون مرتفعة لمدة أسبوع فقط بعد الولادة فـــى حالـــة غيـــاب عمليـــة الرضاعة suckling. وتبقى تركيزات البرولاكتين فى الدم عالية خلال إدرار اللبـــن فى النساء المرضعات (breast feeding) .. كذلك يفرز البرولاكتين أثناء كل فـــترة رضاعة إستجابة للمس حلمة الثدى وتنشيطها . والإستروجينات لها أثر قـــوى علـــى إنتاج البرولاكتين من الخلايا المفرزة للبرولاكتين فى النخامية . فارتفـــاع مســـتويات الإستروجينات فى البلازما قبل الولادة مباشرة هامـــــة فـــى تنشـــيط تخليـــق اللبـــن lactogenesis عن طريق تنشيط إفراز البرولاكتين . والإستروجينات تنشط إفـــراز البرولاكتين من خلايا lactotrophs (على الأقل فى الفئران) عن طريق زيادة عـــدد مستقبلات **TRH** (هرمون الهيبوثالامس المحرر للثيروتروبين) الموجودة فى هـــذه الخلايا .. وتثبط هذه الآثار بواسطة tamoxifen وهو مضاد لمستقبل الإســـتروجين (**شكل ١٠–٨**) . ويعمل TRH على تنشيط إفراز البرولاكتين من النخامية فى بعـض الثدييات.

وتفرز المشيمة كميات كبيرة من الإستروجينات والبروجسترون وهى هرمونـــات مثبطة لإفراز الهرمون المنبه للحويصلات (**FSH**) الذى ينخفض مستواه فـــى الـــدم أثناء الحمل ليصل إلى أقل مستوى قرب الولادة . وتزداد مستويات FSH فى الـــــدم بعد الولادة لتصل إلى مستويات المرحلة الحويصلية العادية . كذلك تنخفـــض بشـــدة مستويات هرمون التبويض (**LH**) فى النخامية والبلازما أثناء الحمل نتيجة التثبيـــــط الرجعى السالب لهرمونات المشيمة الإستيرويدية . وتثبيط إنتاج الجونادوتروبينات من النخامية أثناء الحمل قد يوفر آلية للحماية حيث يمنع نضج وإفراز بويضات أخـــــرى وبذا يحافظ على الإحتياجات الغذائية للجنين . وفى النساء الغـــير مرضعـــات تبقـــى تركيزات LH منخفضة أثناء النفاس المبكر early puerperium (حالة المرأة بعـد الولادة) – لكن تعود للمستويات العادية للدورة فى فترة ٣ – ٥ أسابيع عنـــد عـــودة تركيزات البرولاكتين إلى مستوياتها العادية المنخفضة.

وفى **النساء المرضعات** تنخفض تركيزات الإستراديول فى الدم بدرجـــة كبـــيرة عنها فى النساء الغير مرضعات – ولا يحدث تطور فى حويصلات المبيـــض أثنـــاء فترة إدرار اللبن طوال بقاء مستويات عالية من البرولاكتين . وآلية ومكـــان الفعـــل

المثبط للبرولاكتين على وظيفة المبيض غير معروفة . وتزداد مستويات LH والإستراديول فى البلازما بعد الفطام weaning بفترة قصيرة وتتزامن مع النقص فى إفراز البرولاكتين مما يشير إلى عودة نشاط المبيض . وحيث أن عودة الحيض والخصوبة يحدث لها تأخير عادة فى النساء المرضعات لذا فإن عملية الرضاعة قد تستعمل كوسيلة طبيعية لمنع (تأخير) الحمل . وفى المجتمعات التى تكون فيها الرضاعة هى المصدر الوحيد لتغذية الطفل فقد يستمر توقف الطمث نتيجة الرضاعة lactational amenorrhea (أو نقص الخصوبة التى تلى الولادة postpartum infertility) لمدة ٢ – ٣ سنوات . ومدة الفترة بين الولادة وبداية ظهور الدورة الحيضية فى الأم تعتمد على عدد مرات وطول فترات الرضاعة . وبالرغم من أن الرضاعة تبطئ حدوث الحمل فإنها لا تقوم بذلك إلى ما لا نهاية وقد تصبح النساء حوامل قبل فطام الطفل الرضيع.



شكل(١٠–٨): تأثير الأستراديول والعامل المضاد للإستروجين (Tamoxifen) على عدد مستقبلات TRH فى الغدة النخامية.

إنقطاع الطمث Menopause

بداية حدوث إنقطاع الطمث (إنقطاع الحيض) ينتج عن فقـد النشـاط الـدورى cyclic activity للمبيض نتيجة فشل إستجابة المبيض للجونادوتروبينات – ويعـزى هذا جزئيا إلى نقص فى عدد الحويصلات المتوفرة للنمـو . وتبـدأ الخصوبـة فـى الإنخفاض عند حوالى ١٠ سنوات قبل إنقطاع الطمث – وعند عمر ٥٠ عامـا تفقـد معظم الحويصلات الإبتدائية primary follicles . ويحدد إضمحلال الحويصـلات عوامل وراثية داخلية intrinsic بدلا من تأثيرات هرمونية . وعندما تقترب المـرأة من سن إنقطاع الطمث تحدث زيادة هائلة فى مستويات FSH فى السـيرم بالنسـبة لمستويات LH . وفى النهاية عند وصول إفراز الإستراديول إلى مستويات منخفضـة تزداد تركيزات كل من **LH , FSH** وتبقى مرتفعة بسبب إزالة آلية التغذية الرجعيـة السالبة للإستيرويدات المميزة للمبيض النشط . وزيادة إفـراز FSH قبـل إنقطـاع الطمث (premenopausal) يرتبط مع النقص التدريجى لهرمون الإنهبين **inhibin** الذى يقوم بتغذية رجعية سالبة على إفراز FSH من النخامية – والفقـد التدريجـى لحويصلات المبيض ونضجها يسبب إنقاص إنتاج الإنهبين (inhibin) .

وأظهرت الدراسات على الحيوانات وعلى الإنسان أن نقص نشاط المبيض هـو السبب الرئيسى لنقص الخصوبة والشيخوخة الجنسية فى الإناث عند التقدم فى العمر. وعند غياب إستروجينات المبيض من الجسم عند توقف الدورة الشهرية يظهر كما هو متوقع عدد من التغيرات الفسيولوجية . فالرحم (وهو عضو يعتمد على الإسـتروجين) يصغر فى الحجم وتضمر بطانة الرحم – كذلك يحدث ضمور وجفاف للمهبل . لكـن هذه التغيرات يمكن علاجها بواسطة تناول الإستروجينات سواء موضعيا أو بـالحقن . وتزداد خطورة **تكوين جلطات** فى الأوعية التاجية (coronary thrombosis) فـى النساء بعد توقف الطمث لتصل إلى مستويات من الخطورة مشابهة لتلك التـى فـى الرجال. وبعد توقف الطمث يحدث نقص فى سمك العظام نتيجة زيادة فقد محتوياتـها من المعادن . ويمكن منع **هشاشة العظام** بواسطة تناول الإستروجين لكن يعتمد ذلـك على عدم التأخير فى بدء تعاطى العـلاج بالإسـتروجين البديـل (replacement therapy) بعد توقف الطمث . وهذه الإستروجينات تمنع هشاشة العظام وخطـورة كسر عظام الفخذ hip fracture – وكذلك تعمل على خفض خطورة أمراض القلـب التاجية . ومعدل الوفيات من أمراض القلب التاجية فى النساء فى بعض الدول أكـثر

أربع مرات من مجموع معدل الوفيات الناتجة عن سرطان بطانة الرحم وسرطان الثدى لذا فإن فوائد تعاطى الإستروجين يرجح إحتمالات مضار حدوث السرطان.

وأثناء مرحلة العجز الجنسى climacterium (وهى تلك الفترة التى تسبق إنتهاء المرحلة التناسلية reproductive period) تقاسى بعض النساء فترات من الإحساس بالحرارة (تورد **flushes**) والتى تشمل عادة الوجه والرقبة والجزء الأعلى من الصدر .. وعادة يصاحب ذلك عرق غزير . ويوجد تزامن بين هذا الإحساس بالحرارة والنبض الإفرازى لهرمون **LH** لكن لا ترتبط مع إفراز FSH أو البرولاكتين أو أمينات الكاتيكول . ولا تحدث هذه الأعراض بسبب إفراز LH نفسه حيث أنها تحدث فى النساء المزال منها النخامية – ومن المحتمل وجود آلية أعلى عن مستوى النخامية وتتضمن إفراز **GnRH**.

ولا توجد علاقة بين العمر عند بداية توقف الطمث والعمر عند البلوغ – كذلك لا توجد علاقة بين عدد الأطفال المولودة أو العمر عند ولادة أول طفل وبين العمر عند توقف الطمث . لكن قد تؤثر الحالة الغذائية للفرد على بدء توقف الطمث . ويختلف متوسط العمر عند توقف الطمث فى الشعوب المختلفة : فهو ٤٩,٨ عاما فى سكان أمريكا الشمالية البيض ، ٥١,٤ عاما فى هولندا ، ٤٤ عاما أو أقل فى البنجاب وغينيا الجديدة ووسط أفريقيا – لكن العمر عند بدء توقف الطمث آخذ فى الإزدياد.

توقف الطمث والرغبة الجنسية Menopause and Libido: يظهر فى النساء نقص فى الرغبة الجنسية بعد توقف الطمث لكن هناك كثير من الجدل هل هذه التغيرات ذاتية أو بسبب تأثير الزوج أو المجتمع . والتغيرات فى القناة التناسلية للأنثى مثل النقص فى سمك النسيج الطلائى للمهبل أو النقص فى إفرازات المهبل نتيجة النقص فى إفراز الإستروجين من المتوقع أن تؤثر على الإستجابات الجنسية للأنثى . وتوجد نتائج متناقضة على تأثير العلاج بالإستروجين . فبعض النتائج تشير إلى أن المعاملة تنشط الرغبة الجنسية والنشاط الجنسى – لكن النتائج غير مؤكدة وليس من المعروف هل المعاملة تؤثر على الجهاز التناسلى أو تؤثر على الجهاز العصبى المركزى.

الإختلالات الهرمونية Endocrine Dysfunctions

نتيجة لتعقيد الجهاز التناسلى للأنثى ولطبيعة إنتاج وإفراز هرمونات المبيض بطريقة دورية cyclic وكذلك لأن نمو وتطور عدد من الأعضاء (خصوصا الرحم والغدد الثديية) تعتمد على إفراز هرمونات المبيض – لذا فليس من المستبعد وجود عدد كبير من الحالات المرضية التى تعزى إلى الإختلال الهرمونى. وتعتمد ظروف الحمل على عدد كبير من التغيرات الهرمونية المميزة للأنثى والتى قد تتعرض للخلل وتعرض حياة الجنين والأم للخطر.

١. زيادة البرولاكتين فى الدم Hyperprolactinemia: زيادة إفراز البرولاكتين هى من أكثر الأمثلة الشائعة لزيادة إفراز هرمونات النخامية. وهذه الزيادة تؤدى إلى **زيادة إنتاج اللبن galactorrhea** وتؤدى كذلك إلى إنقطاع الطمث وعدم التبويض anovulation كأعراض ثانوية لزيادة إفراز البرولاكتين. وإمتلاء الثدى نتيجة زيادة تكوين اللبن ينتج عادة بسبب زيادة إفراز البرولاكتين من أورام بالنخامية prolactinoma. وسبب هذه الأورام غير مؤكد لكن قد ينتج عن فشل الهيبوثالامس فى إفراز PIF (العامل المثبط لتحرر البرولاكتين) والذى يؤدى إلى زيادة عدد الخلايا المفرزة للبرولاكتين lactotrophs وبالتالى إلى تكوين الورم الغدى adenoma . وإنقطاع الطمث الذى يصاحب زيادة إفراز اللبن ربما ينتج عن قيام البرولاكتين **بتثبيط إفراز GnRH** من الهيبوثالامس وبالتالى منع تدفق (FSH/LH) اللازمة للتبويض . بجانب ذلك فإن إرتفاع مستويات البرولاكتين فى البلازما لها تأثير مثبط مباشر على **إنتاج الإستروجينات** من المبيض والمسئول جزئيا عن توقف الطمث الذى يصاحبه . وزيادة مستويات البرولاكتين ونقص إنتاج الإستروجين يؤدى إلى زيادة إزالة المعادن من العظام وما يصاحبها من حدوث كسور فى العظام . ومركب البروموكريبتين bromocryptine (وهو مؤدى agonist على مستقبلات الدوبامين) فعال فى إعادة مستويات الإستروجين العادية وتكوين دورات حيضية ذات تبويض فى معظم النساء المصابة بزيادة البرولاكتين فى الدم.

٢. الهرمونات وسرطان الثدى (Breast Cancer) : لوحظ لفترة طويلة أن إزالة المبايض قد تسبب تخفيف سريع لحدة مرض سرطان الثدى المتقدم فى بعض النساء النشطات جنسيا (قبل توقف الطمث) – وهذه تثبت أن بعض حالات

سرطان الثدى فى الإنسان قد تعتمد على الهرمونات الجنسية الإستيرويدية لإستمرار نموها . وإزالة النخامية أو الأدرينال هى طرق للحرمان من الهرمون عن طريق إستئصال مصدر الهرمون – لكن لسوء الحظ لا تستجيب كل النساء بطريقة إيجابية لهذه المعاملة . وسبب ذلك أن ٢٥ – ٣٠ % فقط من حالات سرطان الثدى فى النساء معتمدة على الهرمونات (hormone – dependent) وبالتالى لها القدرة على الإستجابة للمعاملة الهرمونية – والمرضى بالسرطانات المعتمدة على الهرمونات يمكن علاجهم ومن المهم تمييزهم . وقد إتضح أن التقدير الكمى لمحتوى مستقبلات الإستروجين (**estrophilin**) فى عينة ورم مستأصل غالبا ما يوفر معلومات مفيدة لأحسن طريقة لعلاج مريضة بحالة متقدمة من سرطان الثدى . فالأورام التى تحتوى على كميات قليلة غير محسوسة من مستقبلات الإستروجين نادرا ما تستجيب لإزالة الغدد الهرمونية أو غيرها من العلاج الهرمونى (تناول مضادات الإستروجين مثلا) – فى حين أن المرضى بسرطانات غنية بالمستقبلات غالبا ما تستفيد من المعاملات الهرمونية.

وحدوث الدورات المبيضية الطبيعية مبكرة وإستمرارها لفترة طويلة تزيد عادة فرص حدوث سرطان الثدى . وقد بينت عدة دراسات على عدد من المجتمعات ومجاميع عرقية مختلفة أن النساء اللاتى وصلن إلى البلوغ الجنسى فى سن مبكرة تزداد عندهن خطورة ظهور سرطان الثدى عن تلك الإناث اللاتى وصلن إلى البلوغ فى سن متأخرة . وربما توجد طرق فسيولوجية لإنقاص خطورة حدوث سرطان الثدى. فالإناث اللاتى تشتركن فى نشاط رياضى منتظم فى فترة الدراسة الجامعية ينخفض عندهن مدى الحياة معدل حدوث سرطان الثدى عن زميلاتهن اللاتى لا تمارسن الرياضة. ومن المعتقد أن هذا يعتمد على آليات هرمونية – فالرياضيات فى كل مجاميع الأعمار تصلن إلى سن البلوغ متأخرين عن غير الرياضيات وقد ظهر فى عديد من الدراسات أن النشاط الجسمانى العنيف يؤدى إلى تأخير واضح فى ظهور أول حيض (البلوغ الجنسى).

وتدخين السجائر يصاحبه عديد من الأمراض لها أهمية كبيرة فى النساء . والمدخنات تزداد عندهن إحتمالات حدوث أمراض القلب والأوعية الدموية وهشاشة العظام ، فى حين تنقص إحتمالات حدوث سرطانات الثدى وبطانة الرحم. وقد افترضت آليات هرمونية (خصوصا الآثار المضادة للإستروجين antiestrogenic للتدخين فى النساء) كعوامل تتوسط هذه الإختلافات . وهذه الإفتراضات يؤيدها

ملاحظات فى عدة دراسات بأن تدخين السجائر يصاحبه أيضا تغيرات فى الخصوبة وتوقف الطمث المبكر . وآليات عمل التدخين غير واضحة . ففى أحد الدراسات وجد أن المدخنات يرتفع عندهن مستوى أندروجينات الأدرينال فى الدم (مثل - DHEA sulfate و androstenedione) عنه فى غير المدخنات. وتشير هذه النتائج إلى أن نقص خطورة حدوث سرطانات الثدى وبطانة الرحم المصاحبة للتدخين قد لا يتوسطها فقط انخفاض مستويات الإستروجين فى الجسم (على الأقل فى النساء بعد توقف الطمث) – وتثير تساؤلات عن دور الأندروجينات فى آليات المرض فى كبار السن . وارتفاع مستويات أندروجينات الأدرينال وعلاقتها بالتدخين فى كل من الرجال والنساء تشير إلى وجوب الإهتمام بدور الأندروجينات (أو على الأقل التوازن بين الأندروجين / الإستروجين) فى كبار السن.

وأظهرت الدراسات الهرمونية أن التحولات السطحية peripheral conversion للـ androstenedione إلى estrone ثم إلى estradiol هى المصدر الرئيسى للإستروجينات فى الدم فى النساء بعد توقف الطمث . وينشط هذا التحول بواسطة عدة عوامل خصوصا السمنة obesity – وهذه تفسر بعض الملاحظات الشائعة مثل التلازم بين السمنة وحدوث سرطان الثدى .

الباب الحادى عشر

هرمونات القناة الهضمية

Gastrointestinal Hormones

أول هرمون أكتشف كان من هرمونات القناة الهضمية وهو السكرتين secretin .. وهو رسول كيميائى يفرز من النسيج الطلائى للأمعاء الدقيقة إستجابة للحامض المفرز من المعدة . والقناة الهضمية مصدر لعدد من الهرمونات ويعتبر الغشاء المخاطى المبطن للقناة الهضمية أكبر عضو هرمونى فى الجسم. معرفة الطبيعة الكيميائية لهرمونات القناة الهضمية كان صعبا فى البداية لأن الخلايا المفرزة للهرمونات خلايا منفردة ومبعثرة خلال طلائية الأمعاء . كذلك فإن هرمونات القناة الهضمية ببتيدية ومعرضة للإنزيمات المحللة للبروتين الموجودة فى القناة الهضمية . ولهذه الأسباب فإن هرمونات القناة الهضمية كان من الصعب عزلها وبدأت دراستها متأخرة عن الهرمونات الأخرى . أول هرمون من القناة الهضمية حصل عليه فى صورة نقية هو السكرتين عام (١٩٦١) وهو هرمون تم إكتشافه عام (١٩٠٢) – وتم ذلك بواسطة غلى القناة الهضمية لإستخلاصها وهذه الطريقة هدمت الإنزيمات المحللة ولم تؤثر على الببتيد الهرمونى الذى لا يتأثر بالحرارة (thermostable) . وقد إستخدم ١٠,٠٠٠ أمعاء من الخنزير لإنتاج ملليجرامات قليلة من السكرتين . كذلك أستخدمت وسائل مناعية immunological techniques – وبهذه الطرق أمكن قياس هرمون معين وتحديد مكان إنتاجه فى الخلية .

ومن ببتيدات القناة الهضمية المعروفة تعمل أربعة منها كهرمونات ذات وظيفة محددة وهى : الجاسترين gastrin ، السكرتين sercertin ، الكوليسيستوكينين cholcystokinin (CCK) ، والببتيد المثبط للمعدة gastric inhibitory peptide (GIP) . وهناك عدد آخر من الببتيدات قد ينطبق عليها صفات الهرمونات وتشبهها فى التركيب والوظيفة .

عمل هرمونات القناة الهضمية يرتبط أساسا بالهضم وحركة نواتج الغذاء فى القناة الهضمية . فهى تحرر إنزيمات ضرورية لهضم مكونات الغذاء مثل البروتين والكربوهيدرات والدهون وتحويلها إلى مركبات بسيطة مثل الأحماض الأمينية

والسكريات والأحماض الدهنية على التوالى . هرمونات القناة الهضمية أيضا تزيد نشاط الإنزيمات بواسطة تنبيه إفراز الحامض الذى يوفر درجة الحموضة (pH) المثالية لفعل الإنزيمات . كذلك تنبه إفراز أملاح الصفراء مما يوفر الوسط الذى يساعد على إستحلاب الدهون emulsification ويسبب زيادة مساحة السطح الذى يعمل عليه الإنزيم . لذا فإن الدور الأساسى لهرمونات القناة الهضمية هو تسهيل تحويل المواد الغذائية إلى صورة جزيئية تتمكن من الوصول إلى الدم .

تركيب ووظيفة القناة الهضمية

عندما يدخل الغذاء إلى الفم ويمضغ يختلط باللعاب ثم يمر إلى المرئ esophagus ويدخل إلى المعدة من خلال الصمام المريئى السفلى . الغذاء المهضوم جزئيا يمر فى شكل بلعات كيموسية خلال الصمام البوابى pyloric إلى الإثنى عشر duodenum وهى الجزء الأول من الأمعاء الدقيقة . ويستمر مرور الغذاء إلى الصائم jejunum (الجزء الأوسط) ثم اللفائفى ileum (الجزء الأخير) من الأمعاء الدقيقة – ثم يدخل إلى الأمعاء الغليظة colon حيث يتجمع على شكل مكونات غذائية غير مهضومة يحدث لها نزع جزئى للماء قبل إخراجها فى صورة براز.

ويمر الغذاء عبر القناة الهضمية بواسطة الانقباضات الدودية peristaltic contractions الحادثة نتيجة انقباضات دورية يعقبها انبساط للعضلات الطولية والدائرية التى تشكل جزءا من جدار الأمعاء . انقباض وانبساط العضلات تنظمها الأعصاب الباراسمبثاوية والسمبثاوية للجهاز العصبى الذاتى .

ويلعب البنكرياس دورا هاما فى وظائف القناة الهضمية حيث أن جزر لانجرهانز هى مصدر الإنسولين والجلوكاجون وهما هرمونان مهمان فى تنظيم تمثيل الكربوهيدرات . الجزء البنكرياسى الذى يقوم بالإفراز الخارجى exocrine pancreas يتكون من خلايا عنقودية (حويصلية) acinar cells وهى مصدر لإنزيمات عديدة مسئولة عن هضم مكونات الغذاء التى تصل إلى الأمعاء الدقيقة – وتقوم القناة البنكرياسية بتوصيل هذه الإنزيمات المفرزة من الغدد البنكرياسية فى طريقها إلى الأمعاء الدقيقة . وهناك بعض الخلايا المبطنة للقناة تفرز بعض الماء والإليكتروليتات (مثل أيونات البيكربونات) والتى لها دور هام فى مختلف عمليات الهضم . الحوصلة المرارية gallbladder عبارة عن عضو كمثرى الشكل يعمل كمخزن لتجميع أملاح الصفراء التى يفرزها الكبد . إنقباض العضلات الملساء فى

جدر الحوصلة المرارية يؤدى إلى طرد أملاح الصفراء إلى القناة الصفراوية العامـــة common bile duct التى تتصل بالقناة البنكرياسية حيث يصبا إفرازهما فى الأمعاء الدقيقة . وأملاح الصفراء ضرورية لحدوث إستحلاب الدهون فى الأمعاء .

فى الفم يخضع النشا لفعل إنزيم التيالين ptyalin والألفا أميلـــيز α-amylase الموجودين فى اللعاب . ونظرا لأن درجة الحموضة (pH) المثاليـــة للألفـــا أميلـــيز حوالى ٦,٧ فإن فعل الإنزيم يتوقف عند الوصول إلى البيئة الحامضية للمعدة . أما فى الأمعاء الدقيقة فإن الألفا أميليز المفرز من البنكرياس يعمل على عديدات الســـكريات المختلفة الموجودة فى الغذاء المـــهضوم جزئيـــا polysaccharides . كذلـــك فـــإن الإنزيمات الأخرى الموجودة بداخل الغشاء المخاطى لتجويف الأمعاء تحـــدث تحلـــلا إضافيا للسكريات وتكوين الجلوكوز . الجلوكـــوز والســـكريات الأخـــرى السداســـية والخماسية تمتص بسرعة عبر جدر الإثنى عشر واللفائفى وتدخل تيار الدم .

هضم البروتين يبدأ فى المعدة حيث تقوم إنزيمات الببســـين pepsins. بتكســـير روابط ببتيدية خاصة . ويتحرر الببسين من الخلايا الرئيسية chief cells فى جســـم المعدة كبادئ يسمى ببسينوجين pepsinogen الذى يتم تنشـــيطه بواســـطة حمـــض الهيدروكلوريك HCl المفرز من الخلايـــا الجداريـــة parietal cells (أو المكونـــة للحامض oxyntic) للغدد المعدية . وينتهى فعل الببسين فى الإثنى عشر حيث يصبـــح الوسط قلويا بفعل العصير البنكرياسى . وفى الأمعاء الدقيقة تتكون ببتيـــدات أقصـــر بفعل الإنزيمـــــات المجزئـــة للـــبروتين مثـــل التربســـين trypsin والكيموتربســـين chymotrypsin المفرزة من البنكرياس . الإنزيمات الأخرى مثل الكربوكسى ببتيداز carboxypeptidases البنكرياسى ، والأمينو ببتيداز aminopeptidases والـــداى ببتيداز dipeptidases المعوية تحلل الببتيدات القصيرة إلى أحماض أمينيـــة حـــرة . وتنتقل هذه الأحماض الأمينية بواسطة النقل النشط عبر جدار الأمعـــاء مـــن ناحيـــة التجويف لتصل إلى تيار الدم .

هضم الدهون يبدأ فى الأمعاء حيث تتحرر الأحماض الدهنية بواسطة فعل إنزيـــم الليباز البنكرياسى pancreatic lipase على الجليسريدات الثلاثيـــة triglycerides فى الغذاء . هذا الإنزيم يعمل على الدهون التى توجد فى صـــورة مســـتحلب وذلـــك بواسطة فعل أملاح الصفراء المتحررة فى تجويف الأمعاء بعـــد إنقبـــاض الحوصلـــة المرارية . الحبيبات الميسيلية micelles الصغيرة التى تتكون من الدهـــون وأمـــلاح

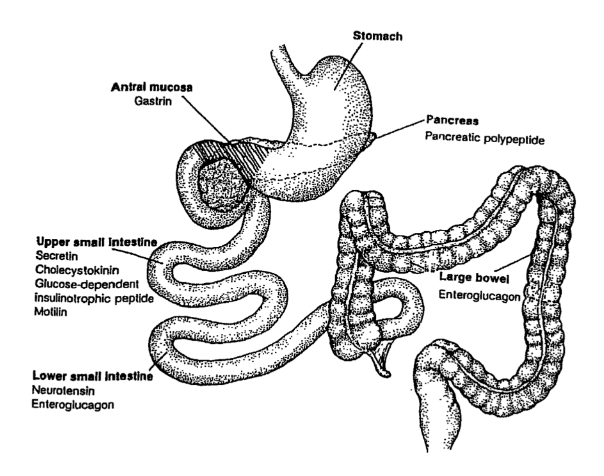
الصفراء توفر سطح التفاعل لعمل إنزيم اللبياز . وتتحرر الأحماض الدهنية الحرة والجليسريدات الأحادية من الميسيلات وتدخل إلى الخلايا الطلائية المخاطية بواسطة إنتشار سلبى passive diffusion ؛ وربما يمرا مباشرة إلى الدم البابى أو يحدث لهما إعادة أسترة لتكوين جليسريدات ثلاثية داخل الخلايا المخاطية وتدخل بعد ذلك إلى الليمف .

التركيب الكيميائى لهرمونات القناة الهضمية وأماكن إفرازها

تخلق هرمونات القناة الهضمية داخل مجموعة من الخلايا تسمى الخلايا الرائقة clear cells وذلك لأنها تصبغ إنتقائيا بواسطة أملاح معينة من الفضة . وتنتشر هذه الخلايا فى الخلايا المخاطية للقناة الهضمية من المعدة حتى القولون – ويشار إليها بأنها نظام هرمونى منتشر وتكون مع هرمونات البنكرياس ما يسمى بالهرمونات المعدية المعوية البنكرياسية gastroenteropancreatic hormones وهذا التوزيع المنتشر جعل من الصعب الإزالة الجراحية لأى مصدر من مصادر هذه الهرمونات كما فى حالة غدد صماء أخرى عديدة . كذلك فإن هذا الإنتشار للخلايا الهرمونية يضمن أن إفراز هرموناتها يتأثر وينظم بواسطة مكونات الغذاء فى كل أجزاء القناة الهضمية – حيث أن سطح كل خلية هرمونية يصل إلى تجويف القناة الهضمية ويوفر سطح مستقبل لتمييز نواتج الميتابوليزم . وتنتج هذه الهرمونات فى المعدة والأمعاء الدقيقة والقولون والبنكرياس – وكذلك فإن الخلايا العصبية فى الجهاز الهضمى قد تنتج هرمونات مشابهة لتلك التى تنتج من الخلايا الهرمونية (**شكل١١–١**). وقد يؤدى ببتيد واحد وظائف مختلفة فى أماكن مختلفة.

وإعتمادا على التشابه فى التركيب فإن هرمونات القناة الهضمية توضع تحت مجموعتين رئيسيتين هما : **عائلة الجاسترين** وتشمل الجاسترينات gastrins والكوليسيستوكينينات cholecystokinins (CCK) – **وعائلة السكرتين** وتشمل السكرتين secretin ، الجلوكاجون glucagon ، عديد الببتيد المعوى المنشط للأوعية vasoactive intestinal polypeptide (VIP) ، والببتيد المثبط للمعدة gastric inhibitory peptide (GIP) . وقد توجد بعض هذه الهرمونات فى صور متعددة (isoforms) حيث قد يوجد بأطوال مختلفة ونشاطات بيولوجية مختلفة. واحد فقط من هذه الببتيدات يعتبر الرسول الكيميائى وهو يشكل الصورة الرئيسية المخزنة داخل الحبيبات الإفرازية للخلية . الصور الجزيئية الأكبر فى الحجم عن الصورة الرئيسية

تعتبر بادئ هرمونى قد تهرب وتكتشف فى الدورة الدموية – أما الصـــور الجزيئيـــة الأقل فى الحجم عن الصور الرئيسية فتشمل نواتج هدم الهرمون بعد عملية الإفراز.



شكل (١١–١) :أماكن إنتاج هرمونات القناة الهضمية.

١ . **عائلة الجاسترين Gastrin Family** : توجد سلسلة خماســـية مـــن الاحماض الامينية عند النهاية الكربوكسيلية C - terminal لهذه المركبـــات ، وهـــذه متماثلة فى كل من الجاسترين والكوليسيستوكينين (**شكل** ١١–٢) . ونظرا لأن الجـــزء النشط من هذه الببتيدات موجود فى هذه السلسلة ذات الخمسة أحماض أمينية فإن ذلـــك يفسر تداخل فعل هذه الهرمونات على الأنسجة الهدف . هذه السلسلة من الأحمـــاض

الأمينية تسمى أيضا الجاسترين الخماسى pentagastrin الذى له نشـــاط بيولوجـــى كامل مثل الجاسترين ويستخدم فى الدراسات الفسيولوجية لتقدير فعل الهرمون . الببتيد الرباعى من النهاية الكربوكسيلية يحتوى أيضا على نشاط الجاسترين لكن بقدرة تبلـــغ ١٠ % من قدرة الجاسترين-١٧ . الجـــزء عنـــد النهايـــة الأمينيـــة للجاســـترين أو الكوليسيستوكينين يؤثر على فعالية الهرمونات وقد يكون مسئول جزئيا عن الإرتبـــاط مع الخلايا الهدف . كذلك توجد مجموعة كبريتات متصلة بالتيروسين فى المواقـــع ٦ ، ٧ (من ناحية النهاية الكربوكسيلية) فى كل من الجاسترين والكوليسيســـتوكينين علـــى التوالى .

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

GASTRIN (G-17) (pyro)Glu-Gly-Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH_2

SO_3H

CHOLECYSTOKININ Lys-Ala-Pro-Ser-Gly-Arg-Val-Ser-Met-Ile-Lys-Asn-Leu-Gln-Ser-Leu-Asp-

Pro-Ser-His-Arg-Ile-Ser-Asp-Arg-Asp-Tyr-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH_2

SO_3H

18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33

شـــكل (١١-٢) :تسلســـل الأحمـــاض الأمينيـــة فـــى هرمونـــى الجاســـترين والكوليسيستوكينين الإنسانى (ويوضح تشابه الببتيد الخماسى عنـــد النهاية الكربوكسيلية فى كلا الهرمونين).

حوالى نصف كمية الجاسترين المعزول من مخاطية المعدة يحتوى كبريت علـــى التيروسين – وهذه الإضافة للجاسترين لا تؤثر على إرتباطه بالمستقبل أو على نصف عمر الهرمون بالدم أو على التأثير على إفراز الحامض المعدى أو على قدرة الهرمون

على تنبيه تخليق DNA فى مخاطية المعدة. أما فى حالـــة الكوليسيستوكينين فــإن التيروسين يحتوى دائما على كبريت وأن الصورة من الهرمون المحتوى على كـبريت أكثر نشاطا بحوالى ١٦٠ مرة عن الصورة الغير محتوية على كبريت فى الإرتباط مع المستقبلات الموجودة على خلايا الحويصلات البنكرياسية acini cells وعلى إحـداث إنقباض الحوصلة المرارية .

ويوجد الجاسترين بالدم فى معظم الثدييات فى ٣ صور جزيئيـة علـى الأقـل. الصورة الكبيرة جدا macromolecular form (مكون I) معظمها لا تمر إلى الـدم لكن توجد كبادئ تخليقى مبكر داخل الخلية لواحد أو أكثر من الجاسـترينات . وهـذا المكون I يعتبر (بادئ البادئ) لهرمون الجاسترين preprogastrin ؛ وينتـج عنـه الجاسترين – ٣٤ (الجاسترين الكبير المكون II) والذى قد يكون فعـالا فـى بعـض الخلايا كهرمون أو يقـوم بـدور جاسـترين أولـى progastrin . المكـون III أو الجاسترين–١٧ وهو الصورةالفسيولوجية للهرمون المفرز من بعض الخلايـا ؛ ثـم المكون IV وهو الجاسترين الصغير mini-gastrin الذى يحتوى على ١٤ حمـض أمينى ويعتبر كناتج هدم للمكون III خارج الخلية . جاسترين–١٤ وجاسترين–١٧ لهم نصف عمر فى الدم حوالى ٢ – ٣ دقائق فى حين أن جاسترين–٣٤ نصف عمره ١٥ دقيقة .

٢. **عائلة السكرتين Secretin Family** : السكرتين مشابه للجلوكـاجون فى التركيب حيث أن ١٤ من الـ ٢٧ حمض أمينى الموجودة فى السكرتين مشـابهة للموجودة فى الجلوكاجون الذى يحتوى على ٢٩ حمض أمينى . الجلوكاجون يوجد فى الأمعاء الدقيقة لكن أهمية هذا الجلوكاجون المعوى enteroglucagon غير مؤكـدة . معظم الأحماض الأمينية الموجودة فى كل مـن هـذه الببتيـدات ضروريـة للفعـل البيولوجى على الأنسجة الهدف . الـ GIP والـ VIP تحتوى علـى العديـد مـن الأحماض الأمينية مشابهة للموجودة فى الجلوكاجون والسـكرتين (**شكل ١١–٣**) . هرمونات عائلة السكرتين ينقصها التحديد الدقيق لمكان عمل الهرمون .

٣. **هرمونات أخرى** : الهرمونات الأخرى الموجودة بالقناة الهضمية تشـمل الموتيلين motilin ، السوماتوستاتين somatostatin ، المـادة P (substance P)، النيوروتنسـين neurotensin ، والببتيـد المشـجع لإفـراز الجاسـترين gastrin-releasing peptide . تركيب هذه الببتيدات معروف ولا يوجد تشابه تركيبى بينـها،

أو بينها وبين هرمونات الجهاز الهضمى الأخرى (جـدول ١١-١) . وتوجد هذه الببتيدات فى الخلايا الطلائية المخاطية للأمعاء . وتوجد ببتيدات أخرى فعالة فسيولوجيا (ربما كهرمونات) فى القناة الهضمية مثل : الكيمودنين chymodenin، البلبوجاسترون bulbogastrone ، اليوروجاسترون urogastrone ، الجلوكاجون المعوى enteroglucagon ، الفيلليكينين villikinin ، الببتيد المشابه للكالسيتونين (calcitonin) ، الأنكفيلينات enkephalins وربما إندورفينات أخرى .

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
VIP	His	Ser	Asp	Ala	Val	Phe	Thr	Asp	Asn	Tyr	Thr	Arg	Leu	Arg
Secretin	His	Ser	Asp	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg
Glucagon	His	Ser	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu
GIP	Tyr	Ala	Gln	Gly	Thr	Phe	Ile	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Ala	Met

	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
VIP	Lys	Gln	Met	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Leu	Asn	Ser	Ile	Leu	Asn–NH_2	
Secretin	Asp	Ser	Ala	Arg	Leu	Gln	Arg	Leu	Leu	Gln	Gly	Leu	Val–NH_2		
Glucagon	Asp	Ser	Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asp	Thr
GIP	Asp	Lys	Ile	Arg	Gln	Gln	Asp	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Leu	Ala	Gln

	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
GIP	Gln	Lys	Gly	Lys	Lys	Ser	Asp	Trp	Lys	His	Asn	Ile	Thr	Gln

شكل (١١-٣): تسلسل الأحماض الأمينية لببتيدات عائلة السكرتين فى الخنزير (المساحة المحاطة بخطوط تدل على تشابه تسلسل الأحماض الأمينية بين هذه الببتيدات).

الوظائف البيولوجية لهرمونات القناة الهضمية

الدور الرئيسى لهرمونات القناة الهضمية هو تنبيه إفراز الإنزيمات الضرورية لتحليل الغذاء إلى الصورة الجزيئية البسيطة التى يمكنها عبور النسيج الطلائى المبطن لتجويف الأمعاء إلى تيار الدم. هرمونات القناة الهضمية أيضا تنبه إفراز الحامض أو القلوى لتوفير درجة الحموضة (pH) المثلى اللازمة لنشاط الإنزيمات. وعن طريق

تأثيرها على العضلات الملساء فإن هرمونات القناة الهضمية **تحرك الغذاء** وتدفعه إلى نهاية القناة الهضمية حتى القولون . كما تقوم بتنشيط إفراز **هرمونات جزر البنكرياس** التى تساعد على إستفادة خلايا الجسم من المواد الممثلة بعد وصولها إلى تيار الدم . كذلك فإن هرمونات القناة الهضمية يمكن أن تعطى **إشارات الشبع satiety signals** إلى المخ وتؤثر على سلوك تناول الغذاء .

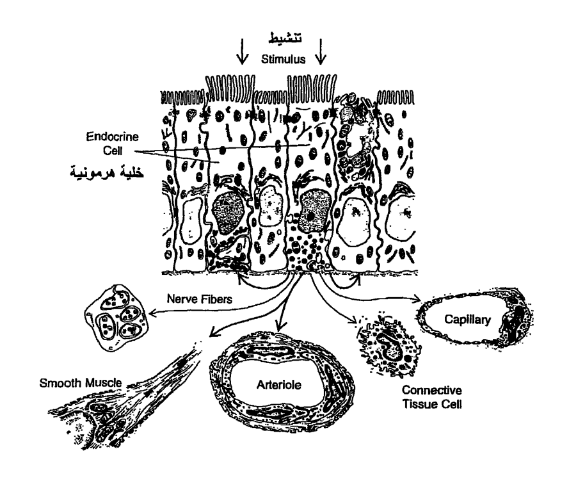
	Hormone
Substance P	Arg–Pro–Lys–Pro–Gln–Gln–Phe–Phe–Gly–Leu–Met–NH_2
Somatostatin	Ala–Gly–Cys–Lys–Asn–Phe–Phe–Trp–Lys–Thr–Phe–Thr–Ser–Cys
Motilin	Phe–Val–Pro–Ile–Phe–Thr–Tyr–Gly–Glu–Leu–Glu–Arg–Met–Glu–Gly–Lys–Glu–Arg–Asn–Lys–Gly–Glu
Neurotensin	(pyro)Glu–Leu–Tyr–Glu–Asn–Lys–Pro–Arg–Arg–Pro–Tyr–Ile–Leu

جدول (١١-١) :بعض الهرمونات المحتملة فى القناة الهضمية.

هرمونات القناة الهضمية لكل منها عدد كبير من الآثار البيولوجية المعروفة والتى ليس من المؤكد أهميتها الفسيولوجية . ونظرا لأن كثيرا من هذه الهرمونات متشابهة فى التركيب فإنها تظهر أفعالا متداخلة عند دراستها تجريبيا . فالجاسترين والكوليسيستوكينين متشابهان جزئيا فى التركيب وكل منها ينشط إفراز الحامض المعدى والإنزيمات البنكرياسية . والأدوار الفسيولوجية المعروفة لهرمونات القناة الهضمية موضحة فى **(جدول ١١-٢)** - وإفراز أى منها يكون إستجابة لمنشط كيميائى مثل أيونات الهيدروجين ، وبعض الأحماض الأمينية ، والأحماض الدهنية الحرة ، والسكريات . ومن المعتقد وجود مستقبلات على أسطح الخلايا المفرزة للهرمون والتى تكون على إتصال مباشر مع تجويف القناة الهضمية **(شكل١١-٤)**.

جدول (١١-٢): ملخص الأدوار الفسيولوجية لهرمونات القناة الهضمية

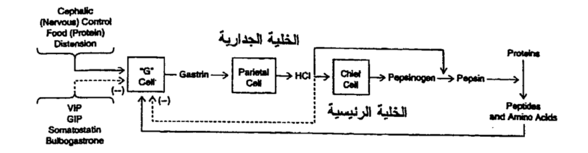
الهرمون	الأدوار الفسيولوجية
الجاسترين Gastrin	تنشيط إفراز حامض المعدة ، تنشيط إفراز الببسين ، نمو القناة الهضمية ، تنشيط حركة المعدة .
السكرتين Secretin	تنشيط إفراز البيكربونات من البنكرياس ، زيادة قدرة CCK على تنشيط إفراز إنزيمات البنكرياس.
الكوليسيستوكينين CCK	زيادة إنقباض الحوصلة الصفراوية ، تنشيط إفراز إنزيمات البنكرياس ، تثبيط تفريغ المعدة ، تنبيه نمو أجزاء البنكرياس خارجية الإفراز.
الببتيد المثبط للمعدة GIP	يثبط إفراز حامض المعدة ، ينشط إفراز الإنسولين.
الببتيد المعوى المنشط للأوعية VIP	يسبب إرتخاء الأوعية الدموية وكذلك العضلات الملساء ، يزيد الإفراز المعوى ومرور الدم إلى الأمعاء.
المادة P (Substance P)	تعديل حركة القناة الهضمية والإفرازات المخاطية منها .
السوماتوستاتين (SS)	يثبط إفراز الجاسترين والحامض من المعدة .
الببتيد المفرز للجاسترين GRP	ينبه إفراز الجاسترين ، ينبه إفراز إنزيمات البنكرياس ، ينبه إنقباض الحوصلة المرارية ، ينبه حركة القناة الهضمية ، يثبط إفراز الحامض المعدى.
الموتلين Motilin	زيادة حركة القناة الهضمية .
الكيمودينين	ينبه إفراز الكيموتربسين فى العصير البنكرياسى .
البلبوجاسترون	يثبط إفراز الحامض المعدى .
اليوروجاسترون	يثبط إفراز الحامض المعدى ، يساعد على إلتئام القرحات ulcers في القناة الهضمية .
الفيلليكينين	ينبه حركة الخملات ومرور الليمف .
الإنكفالين	منظم عصبى ، ينشط أو يثبط إفراز الحامض المعدى.
النيوروتنسين	منظم عصبى ، ينظم مرور الغذاء وإنتقاله على إمتداد القناة الهضمية.
الهستامين	زيادة إفراز الحامض المعدى من الخلايا الجدارية.
البروستاجلاندينات	زيادة إنتاج المواد المخاطية فى المعدة.



شكل (١١-٤): الأفعال المحتملة للخلايا الهرمونية بالأمعاء [التنبيه الحادث في تجويف الأمعاء يعمل على المستقبلات في الحافة المشرشرة للغشاء الخلوى مؤديا لإفراز الهرمونات عن طريق الطرد الخلوى. الهرمونات الببتيدية المفرزة ربما تحدث تأثيرها على : (أ) الخلايا الطلائية المجاورة ، الألياف العصبية ، الخلايا العصبية ، العضلات الملساء ، وخلايا الأنسجة الضامة؛ (ب) خلايا الكائن الحى كلها عقب مرورها للدورة الدموية].

١. **الجاسترين Gastrin** : يفرز الجاسترين من خلايا هرمونية فى الطبقة المخاطية فى الجزء النهائى للمعدة antrum تسمى خلايا G – (G-cells) وبدرجة أقل من مخاطية الإثنى عشر .. كذلك يوجد فى البنكرياس فى حالة الجنين فقط . كما وجد الجاسترين فى النخامية والهيبوثالامس .

الاثر الرئيسى للجاسترين هو تنشيط الخلايا الجدارية فى النسيج الطلائى للمعدة لإفراز حامض الهيدروكلوريك (HCl) ؛ تنشيط إفراز الببسينوجين **pepsinogen** من خلايا المعدة الرئيسية ثم ينشط هذا الإنزيم بواسطة الحامض ويبدأ فى هضم البروتين (شكل ١١–٥) ؛ تنبيه نمو مخاطية المعدة والأمعاء الدقيقة والغليظة (trophic actions) ؛ تنبيه الحركة الدودية peristalsis للمعدة ؛ تنشيط إنقباض الصمام المريئى السفلى (بين المرئ والمعدة) وإنبساط الصمام البوابى pyloric (بين المعدة والإثنى عشر) ؛ تنبيه إفراز الإنسولين والجلوكاجون بعد التغذية على بروتين وليس كربوهيدرات . وحقن الجاسترين الخماسى فى الإنسان يزيد مستوى هرمون النمو (وليس البرولاكتين) فى البلازما .



شكل (١١–٥) : التنظيم العصبى الهرمونى لإفراز الحامض المعدى.

وينشط إفراز الجاسترين نتيجة وجود الغذاء فى المعدة (إمتلاء المعدة وتمددها distension) ؛ وجود ببتيدات صغيرة وأحماض أمينية فى المعدة ؛ التفكير فى الغذاء ورؤيته ورائحته وتذوقه (cephalic) . **ويثبط** الإفراز بواسطة somatostatin VIP , GIP – وكذلك عند زيادة الحامض ونقص (pH) محتويات المعدة عن ٢,٥

(شكل ١١-٥).وقد تحدث زيادة فى إفراز الجاسترين عند وجود أورام فى خلايـــا G بنهاية المعدة، الأمر الذى قد تؤدى إلى حدوث قرحات شديدة فى المعـــدة أو الإثنـــى عشر.

٢. **السكرتين Secretin** : يفرز السكرتين أساسا من الإثنى عشر للأمعـــاء الدقيقة ويوجد بأعلى تركيز فى خلايا (S) التى توجد بين خملات وطلائيـة الأمعـاء . ونصف العمر البيولوجى للهرمون فى الدم ٥ دقائق. وينشط إفراز السكرتين من الإثنى عشر نتيجة وصول "حامض الهيدروكلوريك" فى الغذاء الآتى مـــن المعـدة ، وكذلـك بواسطة "نواتج هضم البروتين" .

الأثر الفسيولوجى الرئيسى للسكرتين هو : تنشـــيط إفـــراز البيكربونـــات مـــن البنكرياس ليعادل الحامض الآتى مع الغذاء من المعدة إلى الأمعاء ويوفر وســط لـه درجة حموضة (pH) مناسبة لهضم الغذاء بواسطة الإنزيمات المفرزة من البنكريـاس ؛ يقوى فعل الكوليسستوكينين فى تنشيط إفراز الإنزيمات الهاضمة من البنكريـــاس ؛ ويسبب أنقباض الصمام البوابى بين المعدة والإثنى عشر .

٣. **الكوليسيستوكينين Cholecystokinin (CCK)** : فيما مضى كان من المعتقد وجود هرمون سمى كوليسيســتوكينين (CCK) لأنـه يحـدث انقبـاض الحوصلة المرارية , وبوجود هرمون آخر سمى البنكريوزيميـن pancreozymin (PZ) لأنه يزيد إفراز العصير البنكرياسى الغنى بالإنزيمات . ولقد أتضـح الآن أن هرمونا واحدا تفرزه خلايا مخاطية الإثنى عشر يقوم بكلا النشاطين ـ ولذلك ســمى الهرمون (CCK – PZ) والإسم الشائع الآن هو CCK . ويوجد هذا الهرمون كذلك فى الخلايا العصبية فى الأمعاء الدقيقة والقولون وفى الخلايا العصبية فـــى المـخ . ويحتوى الهرمون غالبا على ٣٣ حمض امينى (شكل ١١-٢) .. لكـن يوجـد فـى صور عديدة أخرى – والببتيدات الصغيرة من الهرمون قد تعمل كناقل عصبى فـــى الأنسجة العصبية . ونصف العمر البيولوجى للهرمون فى الدم حوالى ٥ دقائق .

والوظائف البيولوجية لهرمون الكوليسستوكينين تتلخص فى : إحـداث إنقبـاض الحوصلة الصفراوية وتفريغ الصفراء فى الإثنى عشر ؛ تنشـيط إفـراز العصـير البنكرياسى المحتوى على الإنزيمات ؛ يثبط تفريغ المعدة وينشط حركـة الأمعـاء ؛ ينشط نمو أجزاء البنكرياس خارجية الإفراز ؛ يزيد فعل السكرتين فى إنتاج العصـير

البنكرياسى القلوى .. ويتعاون مع السكرتين فى زيادة إنقباض الصمام البوابى وبـذا يمنع رجوع محتويـات الإثنـى عشـر إلـى المعـدة ؛ ينبـة الشـعور بالشـبع؛ الكوليسستوكينين والجاسترين ينبها إفراز الجلوكاجون بعد التغذية على بروتين .

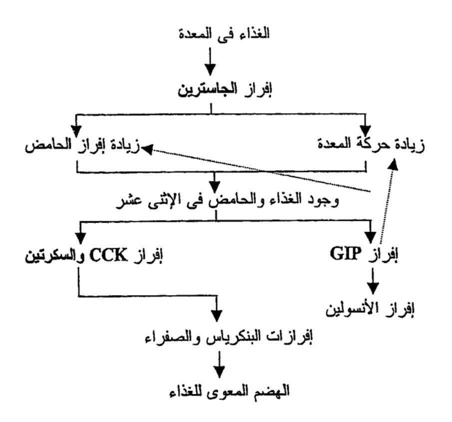
ويزيد إفراز الكوليسستوكينين نتيجة إحتكاك مخاطية الأمعاء مع نواتج الـهضم خاصة الببتيدات والأحماض الأمينية .. والأحماض الدهنية التى تحتوى على أكثر من ١٠ ذرات كربون.

٤. الببتيد المثبط للمعدة Gastric Inhibitory Peptide (GIP) :

هذا الببتيد يحتوى على ٤٣ حمض أمينى وينتج بواسطة خلايا K من مخاطية الإثنـى عشر والصائم – وسبب هذه التسمية أنه **يثبط** إفراز الحامض من المعدة ويثبط حركـة المعدة . وينشط إفرازه بوجود الجلوكوز والدهون فى الإثنى عشر – وتأثير إعطـاء الجلوكوز عن طريق الفم أقوى بكثير عن تأثيره عن طريق الحقـن فـى الوريـد . ويرتفع مستوى الهرمون بشدة بعد تناول الغذاء ، **وينشط إفراز الإنسولين** فى حالـة إرتفاع مستويات جلوكوز الدم – لذا أعطى له إسم آخر هو "الببتيد المنبه للإنسـولين المعتمد على الجلوكوز glucose-dependent insulinotropic peptide" .

٥. الببتيد المعـوى المنشـط للأوعيـة Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) : يحتوى على ٢٨ حمض أمينى (شكل ١١-٣) والجزئ الكامل لازم للنشاط البيولوجى . وتنتشر الخلايا المفرزة للهرمون خلال القناة الهضمية كلـها من البلعوم حتى القولون فى الثدييات والدواجن لكن أكبر عدد من هذه الخلايا المفـرزة يوجد فى الأمعاء الدقيقة (الصائم واللفائفى) والقولون . ونصـف العمـر البيولوجـى للهرمون فى الدم حوالى ٢ دقيقة.

ومن آثاره البيولوجية : ينشط بفاعلية الإفراز المعوى للإلكتروليتـات وبالتـالى للماء (لوحظ وجود أورام مفرزة لـ VIP فى بعض المرضى بالإسـهال الشـديد) ؛ يسبب إرتخاء dilation الأوعية الدموية السطحية (سمى VIP بسبب دوره القوى فـى إرتخاء الأوعية الدموية وإرتخاء عدد من العضلات الملساء ومعارضة فعل عدد مـن المركبات المسببة لإنقباضها) ؛ تثبيط الإفراز الحامضى للمعدة (يثبـط الأثـر المنبـه للهستامين والبنتاجاسترين على إفراز الحامض) . ويوجد VIP أيضا فى المخ والجهاز العصبى الذاتى فى نفس الخلايا العصبية المفرزة للأسيتيل كولين – وهو يقوى فعـل الأسيتيل كولين على الغدد اللعابية .



شكل (١١-٦):رسم توضيحى يبين تكامل فعل هرمونـــات الجاســترين ، CCK ، السكرتين ، وGIP فى تسهيل عمليات الهضم والإستفادة من الغــذاء الممتص (الخط المستمر تنبيه ، الخط المتقطع تثبيط).

٦. **المادة P (Substance P)** : تتكون من ١١ حمــض أمينـــى (جــدول ١١-١) وتوجد فى الخلايا الهرمونية للقناة الهضمية – وهى تزيد حركــــة الأمعــاء الدقيقة . وتوجد كذلك فى الجهاز العصبى المركزى ولها علاقة وثيقة بالشعور بـــالألم وتشارك هذه الخاصية مع الإندورفين .

٧. **السوماتوستاتين (SS) Somatostatin** : هو الهرمون المثبط لإفراز هرمون النمو والذى عزل أولا من الهيبوثالامس – ويفرز فى الـــدم مـــن خلايـــا D بجزر البنكرياس ومن خلايا D فى مخاطية القناة الهضمية . ويوجد فى الأنسجة فـــى صورتين SS-14 (جدول ١١-١) ، SS-28 وكلاهما يفرز فى الدم .

والسوماتوستاتين يثبط إفراز الجاسترين ، VIP ، GIP ، السكرتين ، والموتلين. وينشط إفراز السوماتوستاتين بوجود الحامض فى المعدة وهو يعمل عن طريق التأثير على الخلايا المجاورة (paracrine) من خلال العصير المعدى ليتوسط تثبيط إفــراز الجاسترين بواسطة الحامض . هو أيضا يثبط : إفراز إنزيمات البنكريـــاس وإفــراز الحامض المعدى وحركة المعدة ، ويثبط عمليات الهضم عموما .

٨. الببتيد المفـــرز للجاســـترين Gastrin-Releasing Peptide (GRP) : البومبسين bombesin عبارة عن ببتيد يحتوى على ١٤ حمض أمينـــى عزل من جلد الضفادع (**شكل ١١-٧**) ، ثم عزل بعد ذلك مركب (مشابه فى نشـــاطه للبومبسين) من مخ الثدييات وقناتها الهضمية . ويعمل البومبسين عن طريـــق المـــخ ليثبط إفراز الحامض فى المعدة . وقد عزل من أمعاء الخنزير مركب يحتوى علـــى ٢٧ حمض أمينى سمى بالببتيد المفـــرز للجاســـترين (GRP) يوجـــد فـــى نهايتـــه الكربوكسيلية سلسلة ببتيدية تحتوى علـــى ١٠ أحمـــاض أمينيـــة مشـــابهة للنهايـــة الكربوكسيلية لبومبسين جلد الضفادع ما عدا الحامض رقم ٧ (**شكل ١١-٧**). وهـــذا الجزء يقوم بكل النشاط البيولوجى مما يدل على أن أثر البومبســـين علـــى الثدييـــات يحدث من خلال مستقبلات GRP . ونظرا لأن الببتيد المفرز للجاســـترين (GRP) والبومبسين متشابهين تركيبيا ولهما نشاط بيولوجى متماثل فيمكـــن القـــول أن GRP الثدييات يعادل بومبسين الضفادع. ويمكن تلخيص الوظائف البيولوجية لـــ GRP فـــى أنه يسبب : تنبيه إفراز الجاسترين ؛ تنبيه إفراز إنزيمات البنكرياس؛ تنبيـــه إفـــراز الحوصلة الصفراوية ؛ وتثبيط إفراز الحامض المعدى .

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Bombesin	pGlu–	Gln–	Arg–	Leu–	Gly–	Asn–	Gln–	Trp–	Ala–	Val–	Gly–	His–	Leu–	Met–	NH_2
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		
Gastrin-Releasing Peptide	Ala–	Pro–	Val–	Ser–	Val–	Gly–	Gly–	Gly–	Thr–	Val–	Leu–	Ala–	Lys–		
	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	
	Met–	Tyr–	Pro–	Arg–	Gly–	Asn–	His–	Trp–	Ala–	Val–	Gly–	His–	Leu–	Met–	NH_2

شكل(١١-٧) : التركيب الأولى للبومبسين والببتيد المفرز للجاسترين (GRP).

٩. الموتلين Motilin : عبارة عن ببتيد يحتوى على ٢٢ حمض أمينى (جدول ١١-١) ويفرز من خلايا هرمونية خاصة موجودة فى الغشاء المخاطى للإثنى عشر والصائم ، ويوجد الهرمون فى الدم حتى فى حالة الصيام . وسمى الهرمون بهذا الإسم لقدرته على "تنبيه حركة المعدة وتفريغ الكتلة الغذائية فى الأمعاء الدقيقة" . والموتلين ينظم الإنقباضات الحادثة دوريا كل ساعتين عقب تناول الغذاء والتى تعمل على تفريغ الأمعاء من البقايا الغذائية . وتبدأ كل دورة من المعدة وتنتشر لأسفل خلال الأمعاء بالتوافق مع أعلى مستوى لتركيز الموتلين فى الدم . وينشط إفراز الموتلين ربما إستجابة لزيادة القلوية فى الإثنى عشر.

وقد يقل إفراز الموتلين فى الأفراد المسنين . ويؤدى ذلك إلى قلة نشاط الأمعاء وزيادة نمو البكتريا فى تجويف الأمعاء ، والذى قد يؤدى إلى هدم الغشاء المخاطى ونقص فى الإمتصاص .

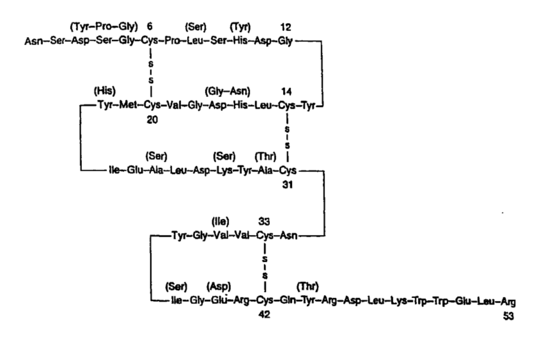
هرمونات أخرى فى القناة الهضمية

هناك عدد آخر من الببتيدات النشطة بيولوجيا والمنتشرة خلال مخاطية القناة الهضمية ويمكن إعتبارها مؤهلة كهرمونات . وإذا أخذنا فى الإعتبار الحجم الكبير للقناة الهضمية فليس من المستبعد وجود عدد من الهرمونات منتشرة خلال هذا العضو المعقد – وأهم هذه الببتيدات :

(١) الكيمودينين Chymodenin : ببتيد فعال بيولوجيا عزل من مستخلصات إثنى عشر الخنازير – وزنه الجزيئى نحو ٥,٠٠٠ وتركيبه الأولى غير معروف. وهو ينبه إفراز العصير البنكرياسى الغنى بالكيموتربسين بدون التأثير على إفراز إنزيمات البنكرياس الأخرى. وهذا التأثير يحدث سواء على الحيوان، أو فى النسيج المعزول (in vitro) مما يدل على أن الببتيد يؤثر مباشرة على البنكرياس.

(٢) البلبوجاسترون Bulbogastrone : زيادة حموضة بصيلة الإثنى عشر (مكان فى الإثنى عشر مجاور مباشرة للصمام البوابى للمعدة) يثبط إفراز حامض المعدة إستجابة لتناول الغذاء-وهذا التأثير لا يتم من خلال العصب الحائر vagus. كذلك فإن حقن مستخلصات بصيلة الإثنى عشر تثبط إفراز الحامض. ويعمل البلبوجاسترون مع السكرتين والـGIPعلى توفير آلية لتنظيم(تثبيط) الإفرازات الحامضية المعدية (شكل١١-٥).التركيب الكيماوى لهذا العامل غير معروف.

(٣) اليوروجاسترون Urogastrone : عزل لأول مرة من البول ووجد أنه يساعد فى إلتئام القرح ulcers . تنقية مستخلص البول أدى إلى عزل مركبين بيتا (β) و جاما (γ) يوروجاسترون وهما مختلفان تركيبيا لكن متشابهان فى الفعل البيولوجى . البيتا يوروجاسترون يتكون من سلسلة ببتيدية تحتوى على ٥٣ حمض أمينى وبداخلها ٣ روابط كبريتية ، فى حين أن الجاما جاسترون ينقصه الأرجينين عند الكاربوكسيل النهائى . واليوروجاسترون يشبه بدرجة ملحوظة **عامل نمو البشرة** epidermal growth factor **(EGF)** فى الفئران (شكل ١١-٨) . وعامل نمو البشرة له نشاط قوى على إنقسام الخلايا الطلائية ويماثله فى ذلك اليوروجاسترون – كذلك فإن كلا المركبين لهما فعل قوى على **تثبيط إفراز الحامض المعدى** فى عدد من الحيوانات . ويعتبر اليوروجاسترون هو الهرمون الأدمى المعادل لعامل نمو البشرة فى الفئران .



شكل (١١-٨): تسلسل الأحماض الأمينية فى البيتايوروجاسترون الآدمى (الإختلافات فى الأحماض الأمينية بينه وبين عامل نمو البشرة فى الفئران mEGF موضحة بين أقواس).

(٤) جلوكاجون القناة الهضمية **Enteroglucagon** : إستخلص من الجزء السفلى فى الأمعاء الدقيقة ومن الأمعاء الغليظة (**شكل ١١-١**) وتركيبه قريب من الجلوكاجون البنكرياسى . وتختلف خواص جلوكاجون الأمعاء عن جلوكاجون البنكرياس فى أن : هرمون الأمعاء لا ينشط تحرر الجلوكوز من الكبد؛ ينشط إفراز هرمون الأمعاء بتناول الدهون والجلوكوز فى الغذاء .. فى حين أن هاتين المادتين تثبط إفراز هرمون البنكرياس . ويزداد إفراز جلوكاجون الأمعاء بسرعة بعد تناول الغذاء وتستمر الزيادة لعدة ساعات . هرمون الجلوكاجون المعوى قد يكون عامل نمو للغشاء المخاطى للأمعاء الدقيقة.

(٥) الفيلليكينين **Villikinin** : الخملات (villi) عبارة عن تركيبات (مشابهة للأصابع) مميزة للخلايا الطلائية للأمعاء الدقيقة – وتقوم بعدد من الحركات الخاصة الإنقباضية والإنبساطية والبندولية . وتتحرك كل خملة مستقلة وغير معتمدة على جيرانها وتسبب هذه الحركات زيادة سرعة مرور الليمف داخل الخملات . وحركة الخملات تتأثر بالتنبيه الميكانيكى والكيميائى والعصبى وكذلك بواسطة مستخلصات مخاطية الأمعاء . وقد إتضح أن الكتلة الغذائية **الحامضية** تشجع إفراز مادة تدخل تيار الدم وتنبه حركة الخملات – وإستخلصت هذه المادة من طلائية الأمعاء وسميت بالفيلليكينين لتصف أثرها الفسيولوجى . ووجد أقصى تركيز لهذه المادة فى مخاطية الإثنى عشر – ويزداد نشاطها فى بول الإنسان عقب تناول الغذاء ، وبعد إضافة الحامض فى الإثنى عشر .

(٦) الإنكفالينات **Enkephalins**: هى أصغر مركبات الإندورفينات endorphins (المعروفة بإسم الببتيدات الأفيونية opiate peptides) ، والتى تلعب دورا مهما فى وظائف الجهاز العصبى المركزى . كذلك وجدت المستقبلات الأفيونية والإنكفالينات فى الخلايا الهرمونية وفى أعصاب القناة الهضمية . ومن آثار الببتيدات الأفيونية : تثبيط حركة (إنقباضات) الأمعاء الخلفية عن طريق تثبيط إفراز الناقل العصبى أسيتيل كولين ؛ تثبيط إفراز البيكربونات والإنزيمات من البنكرياس ؛ تثبيط ورود الدم إلى القناة الهضمية .

والإنكفالينات قد **تنشط** إفراز الحامض المعدى فى الكلب أو من خلايا معزولة من معدة الفئران – ولذا يقوم مركب النالوكسون naloxone (مضاد للمستقبلات الأفيونية) بتثبيط إفراز حامض المعدة الذى يحدث إستجابة للتغذية فى الإنسان. ورغم

ذلك فإن المورفين وبعض الببتيدات الإفيونية تثبط إفراز حامض المعدة – مما يـــدل على وجود كل من المستقبلات الأفيونية "المنشطة والمثبطـــة" فـــى المعـــدة . أى إن الإندورفينات قد تقوم بدور المعدل العصبـــى neuromodulator لتـــأثير الجـــهاز العصبى الذاتى على حركة وإفراز القناة الهضمية .

(٧) النيوروتنسين (NT) Neurotensin : ببتيد مكون من ١٣ حمـــض أمينى عزل من هيبوثالامس الأبقار ووجد بعد ذلك فى القناة الهضمية (**جدول ١١–١**) . ويوجد النيوروتنسين فى خلايا (N) فى مخاطيـــة الأمعـــاء النهائيـــة ileum فـــى الثدييات والطيور (**شكل ١١–١**) . الخلايا المفرزة للنيوروتنسين توجد فـــى الثلثيـــن العلويين للخملات وتتصل بتجويف الأمعاء عن طريق الخملات الدقيقة، وهى حساسة للتغيرات فى تجويف الأمعاء.

ويفرز النيوروتنسين فى الدم بعد تناول الغذاء وتتناسب الكمية المفرزة مع حجـــم الوجبة . ووظيفة الهرمون هي تنظيم مرور الغذاء من المعدة وإنتقاله إلـــى الأمعـــاء الدقيقة – وبالتالى يمنع تخمة الجهاز الهضمى حتى تتم وظائف الحركـــة والإفـــراز والهضم بكفاءة .

(٨) الببتيـــد "واى واى" والببتيـــد العصبـــى "واى" Peptide YY (PYY) and Neuropeptide Y (NPY) : يعتـــبر الببتيـــد "واى واوى" والببتيد العصبى "واى" والببتيد البنكرياســـى (PP) pancreatic peptide ثلاثـــة أعضاء من عائلة الببتيدات المنظمة التى تظهر تماثل كبـــير فـــى تتـــابع الأحمـــاض الأمينية بجزيئاتها . ويوجد PYY فى الخلايا الهرمونية فى مخاطية الأمعاء الدقيقـــة لأنواع مختلفة من الحيوانات – وتكثر فى نهاية الأمعاء الدقيقة والقولـــون والمســـتقيم وتقل فى الإثنى عشر والمعى المتوسط . الببتيد واى واى هرمون معوى يفـــرز فـــى الدم إستجابة للتغذية أو بعد إضافة حامض الأوليك (oleic) إلى الأمعـــاء . وعلـــى العكس فإن الببتيد العصبى واى (NPY) يعتبر هرمـــون عصبـــى – والأعصـــاب المفرزة له توجد على إمتداد القناة الهضمية وأكبر أعداد لها توجد فى بداية الأمعـــاء الدقيقة وخاصة فى الطبقة تحت المخاطية.

مركبات الـــ PYY و NPY لهما دور مثبط قوى ضد الإفـــراز مـــن الأمعـــاء الدقيقة. فهما يشتركان فى تنظيم إفراز السوائل والإليكتروليتات ، وحركـــة الأمعـــاء

وسريان الدم فى الأمعاء . ومستقبلات هذه المركبات فى الأمعاء يعتقد بأن لـــها دور فعال فى علاج الإسهال.

دور الجهاز العصبى الذاتى فى تنظيم وظيفة القناة الهضمية

رغم أن الهرمونات تلعب دورا رئيسيا فى تنظيم وظائف القناة الهضميـــة فـــإن الجهاز العصبى الذاتى يلعب دورا مشابها سواء بـــالعمل بمفــرده أو بالتعـــاون مـــع الأجهزة الأخرى . وبذلك فإن الهرمونات والأعصاب تتحكم فى نقل وسريان المـــواد عبر الطبقة المخاطية وكذلك فى تحرك الكتلة الغذائية خلال تجويف الأمعاء.

المرحلة الأولية لتحكم الأعصاب فى وظائف القناة الهضميـــة تنظـم مركزيـــا بواسطة "توقع الغذاء anticipation" وهى مرحلة عصبية أساســـا (مرحلـــة مخيـــة cephalic phase) . بعد ذلك تنشط الآليات العصبية والهرمونية الموضعية داخـــل القناة الهضمية عن طريق منبهات ميكانيكية وكيميائية مستمدة من مكونـــات الغـــذاء المبتلع . المعدة والأمعاء يمولان بغزارة بالأعصاب الداخلية (intrinsic) والخارجية. الأعصاب الداخلية تكون ضفائر plexuses مختلفة تقع بين طبقات العضلات الملساء الطولية والعرضية للقناة الهضمية وكذلك أسفل الطبقة العضلية تحـــت المخاطيـــة – وتمول هذه الضفائر بأعصاب خارجية قادمة أساسا من العصـــب الحـــائر **vagus** . محاور الخلايا العصبية داخل هذه الضفائر تتشابك عصبيا مع الألياف العضلية وغـــدد القناة الهضمية . وتقوم إفرازات خلايا الأعصاب الباراسمبثاوية الكولينرجية (الأسيتيل كولين) والسمبثاوية الأدرينرجية (النورإبنفرين) بالتأثير على حركة ونشاط العضـــلات الملساء والغدد المخاطية – فمثلا الإسيتيل كولين يعتبر منشط قوى لإفـــراز حـــامض المعدة . وتحتوى الأعصاب الداخلية للقناة الهضمية على عدد من الهرمونات العصبية مثل VIP و substance P وهرمون السوماتوستاتين .

آليات عمل هرمونات القناة الهضمية (Mechanisms of Action)

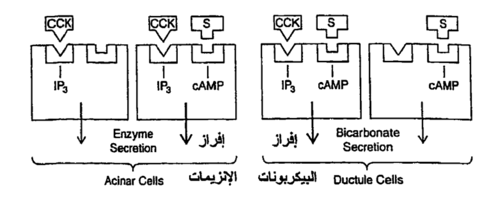
هرمونات القناة الهضمية كما هو الحال فى الهرمونات الببتيدية الأخرى تتفـــاعل مع مستقبلات خاصة على الغشاء الخلوى لتنبه أو تثبط إنتاج رسول ثـــانى . فمثـــلا الهرمونات أعضاء عائلة السكرتين (السكرتين ، الجلوكاجون ، VIP ، GIP) تقـــوم بتنشيط إنزيم الأدينيل سيكلاز adenylate cyclase (AC) مما يؤدى إلـــى إرتفـــاع

مستوى الأدينوزين أحادى الفوسفات الحلقى (cyclic AMP) داخل خلايـــا النســيج الهدف.

١.**إفراز الحامض المعدى (Gastric Acid)** : تنظيـــم إفـــراز حـــامض الهيدروكلوريك (HCl) من الخلايا الجدارية للمعدة يتضمن تفاعلات معقدة بين عــــدد من العوامل (الهرمونية – العصبية) وعوامل فى الدم . وعملية تنبيه إفرازات القنــــاة الهضمية (مثل حامض الهيدروكلوريك والببسينوجين وإفرازات غدد برونر) تنظم كمـا هو الحال فى معظم العمليات الإفرازية بواسطة الزيادة فى مســـتوى **cyclic AMP** داخل الخلية . ورغم أن الجاسترين له دور هام فى تنشيط إفراز حامض المعدة فـــإن "الأسيتيل كولين والهستامين" تعتبر أيضا منشطة لإفراز حـــامض الـــهيدروكلوريك . وتحتوى الخلايا الجدارية على مســـتقبلات للهســـتامين بالإضافـــة إلـــى مســـتقبلات الجاسترين والأسيتيل كولين . وتأثيرات الهستامين يتوســـطها cyclic AMP ، أمـــا تأثيرات الجاسترين والأسيتيل كولين فيتوســـطها تنشـــيط إنزيـــم الفوســـفوليبيز – C (phospholipase C) وإنتاج (IP_3) inositol triphosphate و diacylglycerol (DAG) كرسل ثانوية . السوماتوستاسين والبروستاجلاندينات (PGE) تثبط إفـــراز حامض الهيدروكلوريك بواسطة آلية تتضمن تثبيط إنزيم الأدينيل سيكلاز.

٢. **إفراز غدد البنكريـــاس (Exocrine Pancreas)** : الحوصـــلات البنكرياسية (acinar) بها نوعين مميزين من المستقبلات ترتبط بعملية إنتاج رســـل ثانوية مختلفة . السكرتين (و الـــ VIP فى بعض الأنواع) تزيـــد مســـتوى cyclic AMP فى البنكرياس وتشجع إفـــراز الأميلـــيز . الكوليسســـتوكينين (والمركبـــات المشابهة) تنبه أيضا إفراز الأميليز البنكرياسى لكن هذا يتم بواسطة تحريك الكالسـيوم الخلوى. العمليات الإفرازية التى تشجع زيادة تدفق أيونات الكالسيوم وزيـادة cyclic AMP تسبب أيضا إزالة إستقطاب خلايا حوصلات البنكرياس . الخلايا الحوصليـــة بداخل نفس الحوصلة قد تكون مرتبطة كهربائيا – وهذا الإرتباط ربما يوفر آلية زيادة إستجابة خلايا الحوصلات للتركيزات المنخفضـــة مـــن الإفـــرازات . تقويـــة فعـــل الكوليسستوكينين بواسطة السكرتين على إفراز الإنزيمات البنكرياسية ربما يحدث لأن آلية عمل كل إفراز مختلفة ولا تتم من خلال نفس عملية النقل/ونظام الرسول الثـــانى. التآزر بين الكوليسستوكينين والسكرتين يعكس إرتباطهم مع مسارات نقـــل إشـــارات مختلفـــة : الأدرينيـــل ســـيكلاز adenylate cyclase فـــى حالـــة الســـكرتين – والفوسفوليبيز (C) وIP_3 وتحرك الكالسيوم فى حالة الكوليسستوكينين (**شكل ١١–٩**).

٣. الآليات المنشطة للإفراز : توجد مستقبلات الجاسترين فى الغدد المفـرزة للحامض بمخاطية المعدة وفى مخاطية الإثنى عشر ، ولا توجد فى مخاطيـة نهايـة المعدة أو الكبد أو الطحال أو الكلية . الصيام يقلل مستوى الجاسترين فى الدم وكذلـك عدد مستقبلات الجاسترين ، فى حين أن إعادة التغذية تزيد مستوى الجاسترين فى الدم وتعيد عدد المستقبلات إلى الطبيعى . ومعاملـة الحيوانـات الصائمـة بالجاسـترين الخماسى يمنع نقص عدد المستقبلات . كذلك فإن مستقبلات مخاطية المعدة تنظم ذاتيـا – بمعنى إن عددها يتأثر بمدى توافر الجاسترين حيث يزيد عددها إستجابة للهرمون .



شكل(١١-٩): نموذج لتـآزر أفعـال السـكرتين (S) والكوليسـستوكينين (CCK) والرسل الثانويـة علـى إفـراز إنزيمـات وبيكربونـات البنكرياس.

الجاسترين ينبه تخليق الأحماض النووية (DNA و RNA) والـبروتين علـى طول القناة الهضمية بإستثناء المـرئ والجـزء الأخـير مـن المعـدة (antrum). البنكرياس أيضا هدف للفعل المنشط للجاسترين . وهذه التأثيرات المنشطة هى فعـل مباشر للجاسترين ولا تتم من خلال التأثير على هرمون آخر . وهـذه الملاحظـات تشير إلى أن زيادة تناول الغذاء تزيد مستوى الجاسترين بالدم وبالتـالى يزيـد عـدد المستقبلات بالقناة الهضمية – وهذا يقوى الإستجابة لتنشيط الهرمون والـذى يسـمح للقناة الهضمية بأن تستفيد أكثر من المواد الغذائية المتوافرة.

ملخص التنظيم الهرمونى العصبى لوظائف القناة الهضمية

عند نهاية القرن التاسع عشر إفترض أن نشاط الجهاز الهضمى يقع كلية تحت سيطرة الجهاز العصبى - ثم اكتشف السكرتين وتبين دور الهرمونات فى تنظيم وظائف القناة الهضمية .. وملخص عمل هذه الهرمونات موضح فى (جدول ١١-٢). عندما يتناول الكائن الحى الغذاء فى الفم حيث يوجد انزيم التيالين (ألفا أميليز اللعاب) يبدأ هضم النشا. وجود الطعام فى الفم مسئول عن تنبيه انعكاسى لافراز حامض المعدة . يلى ذلك انتقال الغذاء عبر المرىء ليدخل المعدة خلال الصمام المريئى المعدى . ويتولد تنبيه انعكاسى موضعى نتيجة تمدد المعدة ونتيجة نواتج الهضم الجزئى للغذاء خاصة الببتيدات والأحماض الأمينية ، وهذا ينبه إفراز الحامض المعدى . ويعتبر **الجاسترين** هو المنبه الهيمورالى الرئيسى لإفراز حامض الهيدروكلوريك من الخلايا الجدارية لمخاطية المعدة . الجاسترين أيضا منبه غير مباشر لإفراز الببسينوجين من الخلايا الرئيسية لمخاطية جسم المعدة - ويعمل حامض الهيدروكلوريك على تحويل الببسينوجين إلى إنزيم الببسين النشط . وزيادة إفراز الحامض المعدى تثبط أى إفراز تالى للجاسترين .

الجاسترين وكذلك التنبيه العصبى الموضعى يؤديا بعد ذلك لإسترخاء الصمام البوابى ويسمح للكتلة الغذائية بالدخول لأول جزء من الأمعاء الدقيقة وهى الإثنى عشر . الحامض الموجود بالكتلة الغذائية ينبه إفراز **السكرتين** من خلايا فى مخاطية الإثنى عشر . وهذا الرسول الناتج فى الدم (السكرتين) ينتقل لخلايا البنكرياس خارجية الإفراز exocrine pancreas حيث يسبب تحرر الماء والبيكربونات - وهذه النواتج الإفرازية تعادل الحامض الموجود داخل الأمعاء الدقيقة. الدهون والبروتينات الموجودة فى الكتلة الغذائية تنبه إفراز **الكولى سيستوكينين** من الخلايا الموجودة فى مخاطية الأمعاء الدقيقة - والذى يحمل بواسطة الدم إلى خلايا البنكرياس لإفراز إنزيمات البنكرياس (وهى الألفا أميليز ، التربسين ، الكيموتربسين، والليباز البنكرياسى) . الإنزيمات المحللة للبروتين تعمل على تحلل البروتين والبروتين المهضوم جزئيا إلى مكوناته من الأحماض الأمينية . ويقوم الكوليسستوكينين أيضا بتنبيه إنقباض الحوصلة الصفراوية وإفراز أملاح الصفراء داخل تجويف الأمعاء . وهذه الأملاح تكسر الدهون لاجزاء اصغر وتكون مستحلب بحيث يسهل تعرض الدهون لانزيمات الليباز البنكرياسية وتحللها الى أحماض دهنية حرة وجليسريدات احادية . كذلك فان النشا ومكوناته المحللة جزئيا تتعرض

للألفا أميليز البنكرياسى وتتحول إلى جلوكوز . الجلوكوز ينبه إفراز **الببتيد المثبط للمعدة GIP** وربما **الجلوكاجون المعوى enteroglucagon** من خلايا مخاطية الأمعاء . وهذه الرسل فى الدم ربما تنبه بعد ذلك إفراز **الأنسولين** من جزر لانجرهانز – وبواسطة فعل الأنسولين على الكبد فإن الجلوكوز الموجود بالوريد البابى تلتقطه خلايا الكبد وتحوله إلى جليكوجين مخزن .

الببتيد المثبط للمعدة GIP وربما بعض الهرمونات الأخرى (مثل **البالبوجاسترون**) المفرزة فى الأمعاء الدقيقة تفرز إستجابة للحامض المعدى والجلوكوز والدهون والنواتج البروتينية – مما قد يؤدى إلى حدوث مورد رجعى إلى المعدة لتثبيط أى إفراز آخر من الحامض المعدى . وهناك بعض الوحدات العصبية الداخلية وكذلك بعض الخلايا شبه العصبية بداخل بطانة الأمعاء تحتوى على بعض الببتيدات الهرمونية مثل السوماتوستاتين ، VIP ، substance P وغيرها . هذه الببتيدات العصبية تعمل بواسطة آلية (هرمونية – عصبية) أو هرمونية موضعية paracrine لتنظيم الإفرازات الموضعية وكذلك نشاط العضلات الملساء . والجهاز العصبى الذاتى (خصوصا من خلال مكوناته الكولينرجية) يلعب دورا معززا وهاما فى تنظيم حركة وهضم الغذاء داخل القناة الهضمية .

الأمراض الفسيولوجية الناجمة عن إضطرابات هرمونات القناة الهضمية

معظم أورام الجهاز الهضمى تنشأ فى الجزر البنكرياسية – ورغم أن هذه الأورام تفرز هرمونات تنتج طبيعيا فى جزر البنكرياس (مثل الإنسولين والجلوكاجون) فإن هذه الأورام تنتج أيضا الجاسترين أو VIP . الـ VIP ينشط إفراز الماء فى الأمعاء ، والأورام المكونة من خلايا منتجة لـ VIP مسئولة عن حالة **الإسهال المائى** (أو pancreatic cholera) . والمرضى بحالة سرطان المعدة gastrinoma عندهم مستوى عالى من **الجاسترين** فى الدم ومصدره من الأورام– زيادة إنتاج حامض المعدة يؤدى إلى تكوين قرح شديدة فى الإثنى عشر.

تنظيم إنقباض صمام نهاية المرئ هامة جدا فى منع رجوع محتويات المعدة ، وقد ينظم بواحد أو أكثر من هرمونات القناة الهضمية . **الجاسترين والموتلين** يمكنهم إحداث "إنقباض" هذا الصمام ، فى حين أن VIP مثبط قوى لإنقباض هذه العضلة . وهناك حالة تسمى "عدم الإسترخاء achalasia" يتم فيها تجمع الغذاء بالمرئ نظرا

لفشل العضلة المريئية المعدية فى عملية الإنبساط . وفى هذه الحالة تكــون العضلــة الملساء المكونة لهذا الصمام حساسة جدا للمستوى العادى من الجاسترين فــى الــدم وهذا يفسر الإنقباض الطويل المميز لهذه الحالة.

الخلايا التى تحتوى على GIP وجد إنها متوافرة بكثرة فى أنسجة الإثنى عشــر المأخوذة من المرضى ذوى النشاط الإفرازى المعدى المنخفض ، وقليلة فىالمرضــى بقرح الإثنى عشر ، وهذه الملاحظات تشير إلــى دور هــذا الــهرمون فــى تثبيــط الإفرازات الحامضية المعدية .

وهناك عدد من هرمونات القناة الهضمية مفيــدة فــى التطبيقــات العلاجيــة . فالجاسترين يستعمل لإختبار كفاءة إفراز حــامض المعــدة ، وعــادة مــا يســتعمل البنتاجاسترين فى هذه الدراسات لتوفره ورخص سعره . الكوليسيستوكينين يســتعمل فى تقييم وظيفة الحوصلة المرارية وكذلك لإختبار كفــاءة البنكريــاس فــى إفــراز الإنزيمات . السكرتين إستعمل كعلاج لقرحة الإثنى عشر لأنــه مثبــط للإفــرازات الحامضية فى المعدة ومنبه لإفراز أيونات البيكربونــات البنكرياســية . الســكرتين والجلوكاجون ينبهان إفراز الجاسترين مــن الأورام (بعكــس الحــال فــى المعــدة) ويستعملان فى فحص مرضى سرطان المعدة .

ومن أكثر الإكتشافات إثارة للدهشة بالنسبة للإفراز الحامضى للمعدة ما لوحظ فى الضفادع ويمكن الإستفادة منه فى الطب العلاجى . فقد أكتشف (فى الضفــدع) أن البروستاجلاندينات (PGE_2) تعمل على تثبيط الإفرازات الحامضية المعدية ، وتنبيــه إفراز المخاط (الميوسين) فى المعدة الذى يحمى سطح المعدة الداخلى ويكون حــاجز حماية . وقد عرف أن العقاقير الغير إستيرويدية المضــادة للإلتــهاب تثبــط تخليــق البروستاجلاندينات – لذا فإن هذه العقاقير يمكن أن تحدث قرح معدية بواسطة إزالــة سطح الحماية الطبيعية (المخاطى) والذى ينشط إفرازه بواسطة البروســتاجلاندينات . وقد اعتمد هذا الاكتشاف على ما لوحظ فى بعض أنواع الضفــادع مــن أن الأنثــى تحتضن صغارها (أبو ذنيبة) فى معدتها . ويبدو أن الصغار تفرز مادة تثبــط إفــراز الحامض المعدى – وهذه المادة هى البروستاجلاندين (PGE_2) . ويتم تثبيــط إفــراز الحامض عندما يحدث ابتلاع الصغار (larvae) أو البيض ويظل حتــى تخــرج الأم صغارها من الفم كضفادع . وبذا فإن الضفادع تحتوى تنظيما هرمونيا مميزا لضبــط بيئة نمو الصغار .

الباب الثانى عشر

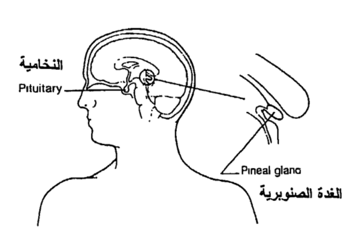
الغدة الصنوبرية
The Pineal Gland

توجد أدلة عديدة على إشتراك الغدة الصنوبرية فى تنظيم العمليات التناسلية فـــى بعض الثدييات ومنها الإنسان . وقد أوضحت الأدلة الطبيـــة أن الأطفـــال المصـــابين بسرطان الغدة الصنوبرية فـــى النسـيج البرانشـــيمى (الحشــوى) parenchymal pinealomas قد يتأخر تطورهم التناسلى ، فى حين أن سرطان الصنوبرية الغـــير برانشيمى (الهدمى) destructive pinealomas قد يرتبط بالبلوغ الجنسى المبكـــر . وتفرز الغدة الصنوبرية هرمون **الميلاتونين melatonin** الـــذى لـــه فعـــل مضـــاد للجونادوتروبين antigonadotropin . ويزداد تخليق وإفراز الميلاتونين (وهو إندول أمين indoleamine) فى غياب الضوء فى معظم الفقاريات وبالتالى يزداد مستواه فى الدم أثناء الليل . هذه الزيادة تعمل "كإشارة هرمونية ليلية" لتنسيق الإيقـــاع (النمـــط) اليومى أو الموسمى مع دورة (الليل – النهار) .. لذا فإن إشارة الميلاتونين ضروريـــة للحياة فى عدد من الحيوانات موسمية التناسل .

التركيب التشريحى للغدة الصنوبرية

تنشأ الغدة الصنوبرية فى الإنسان كبروز من الدماغ المتوســط diencephalon فى الجنين . وفى معظم الثدييات تنتقل الصنوبرية بعيدا عن سقف البطين الثالث وتفقد إتصالها بالمخ إلا عن طريق عنق دقيق (stalk) . وتســـمى فـــى الإنســـان البـــالغ epiphysis وشكلها مخروطى صنوبرى pine-cone-shaped مما أعطاها التسـمية الخاصة بها (**شكل ١٢-١**) .. ويصل متوسط وزنها فى الإنســـان حوالـــى ١٧٠ – ١٧٥ ملليجرام . وتزود الغدة بألياف عصبية بعد عقديـــة postganglionic fibers تنشأ من العقد العنقية العليا superior cervical ganglia لذا تعتبر الغـــدة عضـــو مستجيب effector organ للجهاز العصبى الذاتى (السمبثاوى) . ويحتوى جسم الغدة الصنوبرية على خلايا ضامة عصبية وخلايا برانشيمية (pinealocytes) ذات شـكل يوحى بأنها ذات وظائف إفرازية . ومثل الغـــدد الصمـــاء الأخـــرى ، فـــإن الغـــدة

الصنوبرية بها شعيرات دموية عالية النفاذية . وفى الحيوانـــات الصغـــيرة وحديثـــة الولادة تكون الغدة الصنوبريـــة كبـــيرة وتميـــل الخلايـــا لأن تـــترتب فـــى شـــكل حويصلاتalveoli – وتبدأ فى الاضمحلال قبل البلوغ . ويبدأ تكلس الغدة (ترسيبات من فوسفات الكالسيوم والكربونات) فى العقد الثانى من العمر وبوصول الإنسان إلـــى سن ٦٠ عاما يتم تكلس حوالي ٧٠% من الغدة الصنوبرية .



شكل (١٢-١) : موقع الغدة الصنوبرية .

الميلاتونين Melatonin

لأكثر من قرنين أعتبرت الغدة الصنوبرية "كموقع الروح seat of the soul" الدور الفسيولوجى المحتمل للغدة الصنوبرية عـــرف فـــى البدايـــة بواســـطة العـــالم Heubner الذى لاحظ حدوث نضج جنسى مبكر precocious sexual maturity لغلام صغير دمر الورم غدته الصنوبرية . ولقد لاحظ الباحث Holmgren أن خلايا الغدة الصنوبرية لها طبيعة شبه حسية وتشبه الخلايا الحسية لشبكية العيـــن retina . ونظرا لأن لبعض الزواحف ما يسمى بالعين الثالثة third eye فإن الغدة الصنوبريـــة للثدييات بما فيها الإنسان قد إعتبرت كبقايا لهذا العضو البصرى البدائى . الملحوظـــة الخاصـــة بأن الغدة الصنوبرية للإنسان قد تتكلس فى عمر مبكر دعمت الإفتراض بـــأن

الغدة الصنوبرية تعتبر عضو أثرى وبالتالى فأهميتها الفسيولوجية قليلة نسبيا – لكــن هناك أدلة عديدة تؤكد علاقة الغدة بالوظائف التناسلية فى الإنسان.

الباحثان Mc Cord & Allen وجـــدوا عـــام ١٩١٧ أن إضافــة مســتخلص صنوبرية الماشية إلى الماء الذى تعوم فيه يرقات أبو ذنيبة tadpoles سبب شــحوب لون هذه اليرقات وأصبحت شفافة تقريبا . وقد تمكن Lerner ومساعدوه من عـــزل ومعرفة تركيب هرمون الغدة الصنوبرية (وأسماه الميلاتونيـــن melatonin) عـــام ١٩٥٨ . والميلاتونين عبارة عن إندول أمين indoleamine إســـمه العلمـــى [N-acetyl-5-methoxytryptamine] (شكل ١٢-٢) . وقد أمكن الآن تخليقه وتوفيره للعديد من الدراسات الفسيولوجية – وأثبت فاعلية قوية على الصبغات فى جلد بعــض الحيوانات وليس الإنسان ، كما أن له تأثيرات مضادة للغدد الجنســية antigonadal effects فى الثدييات.

```
            H                H   H  H  H  O
            C                              ||
CH3O - C =    C ———— C ——— C - C - C - N - C - CH3
       |               ||           ||    H  H
       HC =    C   C   N   CH
            C      N
            H      H
```

شكل (١٢-٢) : تركيب الميلاتونين (N-acetyl-5-methoxytryptamine).

وقد لوحظ تغيرات كبيرة فى وظائف الغدد التناســلية لحيوانـــات عديـــدة عنـــد تعرضها للإضاءة أو الظلام المستمر . فمثلا عند حفظ الهامستر فى ظـــلام مســـتمر يتأخر نضج غدده التناسلية ، وهذا التأثير يمكن التغلب عليه بواســطة إزالـــة الغـــدة الصنوبرية . وفى المقابل فإن الضوء المستمر يؤدى إلى تبكـــير التطـــور الجنســـى وزيادة سريعة فى وزن الغدد الجنسية ، كما يؤدى أيضا إلى نقص حجم ونشاط الغـــدة الصنوبرية . وقد إقترح البعض أن البلوغ المبكر نسبيا فى الإناث فى العصر الحديث عنه فى الماضى .. وفى المناطق الحضرية عن الريفية ربما كان من أسبابه إستعمال

الضوء الصناعى فى شهور الشتاء . وفى شمال فنلندا – حيث يوجد ليل طويل جـــدا فى الشتاء ونهار طويل جدا فى الصيف – يصل معدل حدوث الحمل (ونسبة التوائـم) إلى أدناه فى يناير ويرتفع إلى أقصاه فى شهور الربيع والصيف . كما أن تعريـــض إناث الفئران لضوء مستمر يحدث لها شبق مستمر constant estrus حيث تنضـــج حويصلات المبيض لكن لا يحدث تبويـــض أو تكويـــن جســم أصفـــر . إســـتئصال الصنوبرية pinealectomy فى القوارض الصغيرة يؤدى عادة إلى إســـراع نضــج الغدد التناسلية ، وهذه التأثيرات على التطـــور يمكـــن تقليلـــها بحقـــن مســـتخلصات الصنوبرية . كذلك فإن إعطاء الميلاتونين إلـــى القـــوارض الصغـــيرة مثلـــه مثـــل مستخلصات الغدة يؤدى إلى تأخير نضج الغدد الجنسية . وهذه الملاحظات تشير إلـــى أن التأثيرات الضوئية على الحيوان تؤثر بطريقة ما على إفـــراز الميلاتونيـــن مـــن الصنوبرية ، والذى له خصائص مضادة لتطور الغدد التناسلية .

أثر الميلاتونين على العمليات التناسلية : أوضحت الدراسات على حيـــوان الهامستر دور الغدة الصنوبرية فى تناسل الثدييات . وقد لوحظ أن تغيرات طول فترة الإضاءة اليومية مهمة فى تنظيم نشاط الغدد الجنسية لنوع من الهامستر الذى يتناســل موسميا وله فترة بيات شتوى hibernation . والأعضاء التناسلية للهامستر حساســة جدا لتأثير الإضاءة اليومية ولنشاط الغدة الصنوبرية . ففى **الذكور** تؤدى قصر فـــترة الإضاءة أو العمى blinding إلى ضمور الغدد الجنسية مع فقد كامل لنشاط تكويـــن الحيوانات المنوية . ويقل حجم الغدد الجنسية إلى نحو ٢٠% من حجمها الطبيعـــى – كذلك تضمر الغدد الجنسية المساعدة (مثل الحويصلات المنوية ..) مما يشـــير إلـــى غياب الدعم الناتج عن أندروجينات الخصية . وهذا الضمور ينتج عن نقص إفـــراز الجونادوتروبينات (FSH و LH) من الغدة النخامية . وإزالة الغدة الصنوبرية تمنـــع تدهور الغدد الجنسية فى ذكور الهامستر الموضوعة تحت نظام الأيام القصيرة . وفى **الإناث** يحدث نقص فى وزن الرحم ربما نتيجة نقص إنتـــاج الإســـتروجين إســـتجابة لقصر فترة الإضاءة أو العمى . ويقل مستوى الجونادوتروبينات GTH فى بلازمـــا إناث الهامستر الذهبى الموضوعة تحت نظام الأيـــام قصـــيرة النـــهار short days مقارنة بالإناث الموضوعة تحت نظام الأيام طويلة النهار long days .

هناك تغيرات دورية يومية daily rhythm فى تخليق الميلاتونين فى صنوبريـــة الهامستر ، وهذه التغيرات تتأثر بطول فترة الإضاءة فى البيئة . إزالة العقد العصبيـــة

العنقية العليا تمنع النمط الدورى فى إنتاج هرمون الميلاتونين . وهناك أدلة علـــى أن الميلاتونين فى الهامستر يعمل كهرمون مضاد لنشاط الغدد الجنسية . ويبدو أن الأيـام القصيرة تزيد حساسية محور (الهيبوثالامس – النخامية) للتغذية الرجعيـــة الســالبة للهرمونات الإستيرويدية . ففى الأيام القصيرة النهار تكون ذكور الهامستر المخصيــة أكثر حساسية لتأثير التغذية الرجعية السالبة لهرمون التستستيرون المحقون (كما يظهر من تقدير مستوى الجونادوتروبينات بالدم) عن الحيوانات التى تتعــرض لأيــام ذات فترة إضاءة طويلة – وتثبط هذه الزيادة فى الحساسية عند نزع الغدة الصنوبرية .

تعمية الحيوان **blinding** لا تسبب تثبيط مستديم فى نشاط الخصية أو المبيــض فى الهامستر – حيث تحدث عودة تلقائية لنشاط الغدد الجنسية إلى المستوى الطبيعــى فى الهامستر الناضج وذلك فى الحيوانات التى أحدث فيها تعمية لمدة ٢٧ أســـبوع . وذلك يفسر ماذا يحدث عادة تحت ظــروف البيــات الشــتوى **hibernation** فــى الهامستر حيث تكون قادرة على التناسل عقب خروجها من الجحور فـــى الربيــع . وليس من الواضح لماذا تنشط الغدد الجنسية تلقائيا فى الهامستر العمياء أو بعد بياتــها الشتوى . ويبدو إن محور (الهيبوثالامس – النخامية – الغدد الجنسية) قد تصبح غــير مستجيبة **refractory** لفعل هرمونات الصنوبرية المثبط للغدد الجنسية .. وتحــدث عدم الإستجابة هذه نتيجة التعرض المستمر للميلاتونين . وعليه فمن المـــهم إفــراز الميلاتونين بصفة دورية من الصنوبرية بدلا من إفرازه بصفة مستمرة حتى يصبـــح فعال فسيولوجيا .

تخليق الميلاتونين وإندولات الأمين فى الغدة الصنوبرية

تخليق الإندول أمين يشمل إستخدام الحامض الأمينى التربتوفـــان tryptophan الذى يتحول إلى 5-hydroxytryptophan (5-HTP) بمساعدة إنزيم tryptophan hydroxylase (**شكل ١٢–٣**). ويعمل إنزيم 5-HTP decarboxylase علـــى 5-HTP لتكويـــن مركـــب 5-hydroxytryptamine (الســـيروتونين 5-HT, **serotonin**)الـــذى يتحــول إلـــى N-acetylserotonin بفعـــــل إنزيـــم N-acetyltransferase . ويضاف إلى N-acetylserotonin مجموعة ميثيـــل علـــى مجموعة الهيدروكسيل (OH) بمساعدة إنزيـــم (**HIOMT**) hydroxyindole-O-methyltransferase لتكويـــن الميـــــــــلاتونين **melatonin** (N-acetyl-5-

N- ومن المعتقـــد أن الزيـــادة فـــى تركـــيز مركـــب (methoxytryptamine acetylserotonin تعمل من خلال تأثير فعل الكتلة mass action علـــى تشـــجيع إنتـــاج الميلاتونين . تخليق ميلاتونين الغدة الصنوبرية ينظمه أساسا نشـــاط إنزيـــم N-acetyltransferase كعامل محدد للسرعة فى إنتاج هذا الإندول أمين – علـــى أن البعض يعتقد بأن نشاط إنزيم **HIOMT** قد يكـــون أكـــثر أهميـــة فـــى تخليـــق الميلاتونين . ويتم تمثيل الميلاتونين فى الكبد إلى 6-hydroxymelatonin بواسـطة إنزيم melatonin hydroxylase ثم يتحول إلى كبريتات أو جلوكويورونيدات حيث تخرج فى البول .

Tryptophan التربتوفان
Tryptophan Hydroxylase
5-Hydroxytryptophan
5-HTP Decarboxylase
Serotonin
السيروتونين
N-Acetyltransferase
N-Acetylserotonin
HIOMT
Melatonin الميلاتونين
6-Hydroxymelatonin

شكل (١٢-٣) : خطوات تخليق وتمثيل الميلاتونين فى الغدة الصنوبرية.

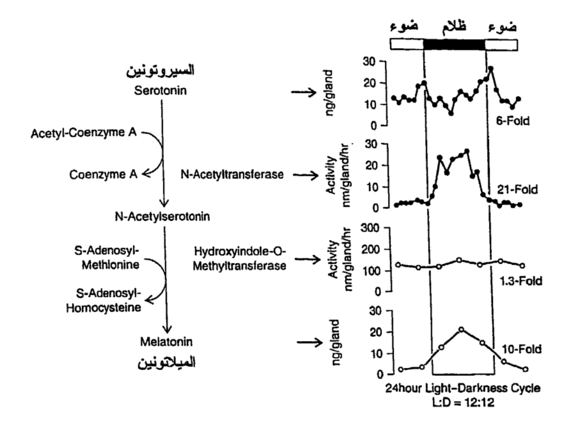
وقد يحدث أحيانا نزع مجموعة الأميـــن **deamination** مـــن الســـيروتونين بواسطة إنزيم monoamine oxidase (**MAO**) فى الغدة الصنوبريـــة .. ونـــاتج نـــزع الأمين قـــد يؤكســـد إلى 5-hydroxyindole acetic acid أو يختزل إلـــى 5-hydroxytryptophol . والمركبات الأخيرة قد يضاف لها مجموعة ميثيل علـــى

الأكسجين (O-methylated) بواسطة إنـــزيم HIOMT لتعطــي مركـــبي 5-methoxyindole acetic acid و 5-methoxytryptophol .

١. تأثير الضوء على تخليق الإندول أمين فى الغدة الصنوبرية : تخليق الميلاتونين فى صنوبرية الفئران يتأثر كثيرا بالنظام الضوئى المؤثر علـى العينيـن. أثناء الليل تحدث زيادة فى نشاط إنزيم N-acetyltransferase بمقـدار ١٠ – ١٠٠ مرة عنه فى النهار .. وبالتالى يزيد تركيز N-acetylserotonin إلى حوالـى ١٠ – ٣٠ مرة فى الليل عنه فى النهار . نشاط إنزيم HIOMT يزداد أيضا أثناء الليـل مما يؤدى إلى إرتفاع مستوى الميلاتونين بالصنوبرية . أما الضـــوء فيـؤدى إلـى إنخفاض كبير فى نشاط إنزيمات الغدة الصنوبرية . مستويات السيروتونين فى الغـدة الصنوبرية تظهر تغيرات دورية كبيرة خلال اليوم حيث تصل إلى أعلـــى مسـتوى خلال ساعات النهار – وتنخفض مستويات السيروتونين أثنـــاء الظـلام وذلـك لأن السيروتونين مادة أولية substrate لفعل إنزيم N-acetyltransferase الذى يحـول السيروتونين إلى مركب N-actylserotonin . إنعكاس ظروف الإضاءة الخارجيـة يسبب إنعكاس دورة نشاط إنزيمات الصنوبرية وكذلك التخليـق الحيـوى لإنـدولات الأمين . ولذا فإن التغيرات الدورية اليومية فى نشاط الصنوبريـــة التخليقـى تكـون ملحوظة وتحكمها التغيرات اليومية فى الإضاءة الطبيعية . وتتلاشى هـذه التغـيرات الدورية فى نشاط إنزيمات الصنوبرية وتخليق الميلاتونين تحت ظـــروف الإضـــاءة المستمرة . وتوجد بعض الأماكن فى الجهاز العصبى المركزى مسئولة عـــن إنتــاج الإشارة الدورية المسئولة عن دوام التغيرات الدورية فى الغدة الصنوبرية . ويوضـح (**شكل ١٢–٤**) النمط الدورى اليومى فى تخليق إندولات الأمين فى الغدة الصنوبريـة فى الطيور – وهو يشبه ما يحدث فى الفئران .

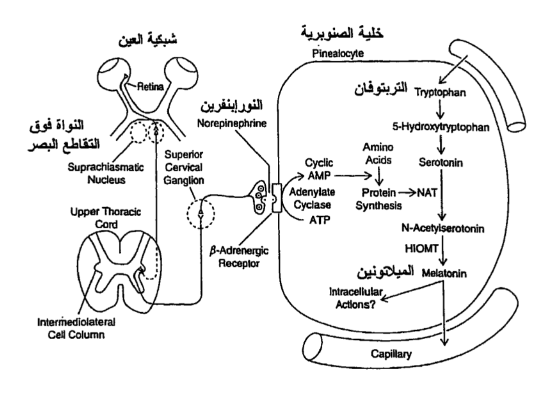
٢. دور الجهاز العصبى المركزى فى تنظيم تخليق الإندول أمين فـــى الغـدة الصنوبريـــة : يخلــق الميلاتونيـن إســـتجابة للنورإبنفريـــن (NE) **norepinephrine** المفرز من الخلايا العصبية بعد التشابك العصبى الآتيـــة مـــن العقد العصبية العنقية العليا superior cervical ganglia (**شـكل ١٢–٥**) . لذلـك تعتبر الصنوبرية محول عصبى هرمونـــى neuroendocrine transducer مثـل الأنسجة الكرومافينية فى الأدرينال – حيث أن التنبيه العصبى الداخل لهذه الأعضـــاء يتحول إلى ناتج هرمونى . التنبيه بعد التشابك العصبى لخلايا الصنوبرية يعتمد علـى غياب تنبيه الضوء لشبكية العين . المعلومات الضوئية التى تستقبلها العين تنتقل إلـى

الأنوية فوق التقاطع البصرى suprachiasmatic nuclei (SCN)(شكل ١٢-٥) فى المخ عن طريق مسار (شبكية العين – الهيبوثالامس). والغدة الصنوبرية عبارة عن وسيط بين الإضاءة الخارجية وداخل الجسم – وهى مكان ترجمة وتحويل معلومات الضوء والظلام إلى رسول كيميائى. كما أن هناك إحتمال أن تخليق ميلاتونين الصنوبرية قد يتأثر بالمجال الكهرومغناطيسى electromagnetic spectrum .



شكل (١٢-٤): مسار تحول السيروتونين إلى ميلاتونين بالغدة الصنوبرية [تم تقدير كمية السيروتونين ونشاط إنزيمات N-acetyltransferase و HIOMT والميلاتونين خلال ٢٤ ساعة . (x-fold) الأعداد على الرسم تشير إلى نسبة أعلى قيم إلى أقل قيم مقدرة].

وينشط إفراز النورابينفرين NE فى غياب الضوء ويتبع ذلـــك تنشـــيط تخليـــق الميلاتونين. وتعتبر النواة فوق التقاطع البصرى (SCN) بأنها المكان من الجـــهاز العصبى المركزى المسئول عن بدء النشاط الليلـــى nocturnal activity لتخليـــق الميلاتونين فى صنوبرية الثدييات .



شكل (١٢-٥): المسارات العصبية المركزية وآليات تنظيم تمثيل إندولات الأمين فـــى صنوبرية الثدييات.

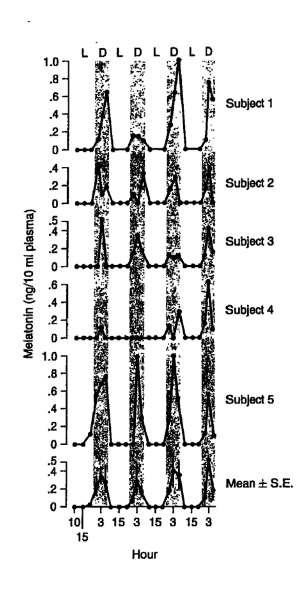
٣. تنظيم تخليق الميلاتونين داخل خلايا الصنوبرية : النورابينفريـــن NE

المفرز من الخلايا العصبية بعد العقدية بالمنطقة العنقية العليا يتفاعل مع مســـتقبلات

بيتا الأدرينرجية (β-AR) β-adrenergic receptors فى خلايا الغدة الصنوبرية مما يؤدى إلى زيادة تكوين **cyclic AMP** فى هذه الخلايا . إرتفاع مستوى الرسول الثانى داخل الخلايا يؤدى إلى تحويل الحامض الأمينى تربتوفان إلى السيروتونين ، ثم يتحول السيروتونين إلى N-acetylserotonin . هذه الإستجابة يمكن محاكاتها بواسطة cyclic AMP ثنائى البيوتريل (DBcAMP) dibutyryl cAMP أو الثيوفيلين (المثبط لإنزيم phosphodiesterase , PDE) وهذا يؤدى إلى زيادة مستوى cyclic AMP داخل خلايا الصنوبرية . النورإبنفرين وليس DBcAMP يزيد أخذ التربتوفان بواسطة خلايا الصنوبرية . لذا فإن هذا الناقل العصبى (NE) له تأثيرين : يزيد مستوى التربتوفان داخل الخلايا .. وكذلك يزيد مستوى cyclic AMP التى من أثرها تشجيع تحويل التربتوفان إنزيميا إلى ميلاتونين . حقن propranolol (مضاد لـ β-AR) قبل الظلام مباشرة يؤدى إلى تثبيط الإرتفاع فى مستوى نشاط إنزيم N-acetyltransferase (NAT) أثناء الليل .. كما يفعل الرزربين reserpine (وهو عقار يستنزف كاتيكولات الأمين من الخلايا العصبية الأدرينرجية) . وعند إعطاء جرعة واحدة من isoproterenol (وهى مادة تنشط مستقبلات -β .. β-AR) أثناء النهار تؤدى إلى زيادة فورية فى نشاط إنزيم N-acetyltransferase فى الغدة الصنوبرية . التنبيه الكهربائى للعقد العصبية العنقية العليا يؤدى إلى زيادة سريعة فى تركيز cyclic AMP فى خلايا صنوبرية الفئران . وهذه التجارب أكدت دور الخلايا العصبية النورأدرينرجية بعد العقدية فى تنظيم النشاط التخليقى للغدة الصنوبرية . (شكل ١٢-٥) يلخص المسارات العصبية وآليات تنظيم وظائف الغدة الصنوبرية.

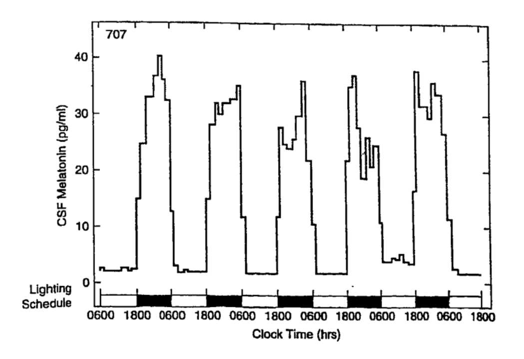
إفراز الميلاتونين Melatonin Secretion

يوجد الميلاتونين فى البلازما والبول لكل الحيوانات التى درست بما فيها الإنسان وإزالة الصنوبرية يؤدى إلى إنخفاض مستواها فى دم كل حيوانات التجارب . مستويات الميلاتونين فى الصنوبرية وكذلك فى **البلازما** فى الإنسان والحيوانات الأخرى (مثل الأغنام والأبقار والجمال والخنازير والقرود والفئران والدواجن والسلاحف وأسماك السالمون) تصل إلى أقصاها فى منتصف فترة الظلام وإلى أدناها فى منتصف النهار (شكل ١٢-٦) . كذلك هناك دورة يومية للميلاتونين فى السائل المخى الشوكى cerebrospinal fluid (CSF) فى الثدييات العليا حيث تبلغ أقصى



شكل (١٢-٦): التغيرات الدورية اليومية فى مستوى الميلاتونين فـــى دم الإنســان [يلاحظ الزيادة الليلية خلال أربعة أيام متتالية].

مستوى فى المساء لتصل إلى ٢ – ١٥ مرة أعلى من مستويات النهار . وتحدث هـذه الزيادة مباشرة عقب إطفاء الضوء ويحدث الإنخفاض بسرعة فى إتجـــاه مســتويات النهار عند عودة الإضاءة مرة أخرى (**شكل ١٢–٧**) . وتغـــير تركـــيز الميلاتونيـــن بالسائل المخى الشوكى يعكس التغيرات اليومية فى تركيز الميلاتونين فى البلازمـــا . دورة تركيز الميلاتونين بالسائل المخى الشوكى خلال ٢٤ ســـاعة توحـــى بإعتبـــار السائل المخى الشوكى كطريق مهم للإتصال بين الغدة الصنوبرية والأجزاء الأخـــرى فى المخ .



شكل (١٢–٧): التغيرات الدورية اليومية فى مستوى الميلاتونين فى السائل المخى الشوكى (CSF) فى القرود خلال ستة أيام متتالية.

نشاط إنزيم HIOMT يوجد فى بعض خلايا الدم وشبكية العين – ولـــذا فـــإن الميلاتونين يمكن أن يخلق أيضا فى بعض الأماكن الأخرى خارج الغدة الصنوبريـــة

مثل "الهيبوثالامس وشبكية العين والقناة الهضمية" .. وهذه الأماكن قد يكون لها أهمية وظيفية عقب إزالة الصنوبرية .

مكان عمل الميلاتونين (Site of Action)

تشير الأدلة بأن فعل الميلاتونين المضاد للغدد الجنسية يحدث على مستوى المخ والنخامية والأنسجة السطحية . الدليل على التأثير على الجهاز العصبي المركزى أستنتج من عدد من الملاحظات . فإزالة الغدة الصنوبرية يزيد من النشاط الحركى motor activity والنشاط الكهربائى للمخ electroencephalographic (EEG) activity ، فى حين أن إعطاء الميلاتونين يقلل النشاط الحركى التلقائى ويشجع على النوم مع بطء النشاط الكهربائى للمخ (EEG) ويطيل فترة النوم المحدثة بواسطة مركب الباربتيوريت barbiturate . ويمكن للميلاتونين أن يعدل وظائف الناقلات العصبية فى الجهاز العصبى المركزى حيث لوحظ أنه يسبب زيادة مستوى حامض الجاما أمينو بيوتريك (GABA) والسيروتونين بالمخ . وغرس الميلاتونين فى مناطق ما قبل البصرى المتوسط medial preoptic ، والتقاطع البصرى العلوى suprachiasmatic ، والتقاطع البصرى الخلفى retrochiasmatic بمخ الفئران أدى إلى تثبيط كامل للغدد التناسلية . وباستخدام طرق التصوير الإشعاعى الذاتى autoradiography والميلاتونين المعلم عرف أن أماكن إرتباط الميلاتونين هى فى الأنوية فوق التقاطع البصرى (SCN) وفى البروز الوسطى (ME) فى هيبوثالامس الثدييات . ويقوم الميلاتونين بدوره على الهيبوثالامس بتثبيط تخليق وإفراز هرمون الهايبوثالامس المحرر للجونادوتروبينات (GnRH) .

دورة نشاط الغدة الصنوبرية والساعات البيولوجية (Biological Clocks)

يخلق الميلاتونين بالغدة الصنوبرية كاستجابة لمعلومات ضوئية مستقبلة عن طريق العيون . ونظرا لسرعة إستجابة الغدة الصنوبرية فى تخليق الميلاتونين وكذلك لقصر فترة نصف عمر الناتج المفرز (الميلاتونين) فإن مستوى الميلاتونين فى الدم يعكس حقيقة كمية الضوء الواصلة للعين . لذا فإن الغدة الصنوبرية قد توفر آلية لقياس طول فترات الإظلام والإضاءة . وفى الحيوانات موسمية التناسل تلعب الغدة

الصنوبرية دورا محوريا فى تنظيم نشاط الغدد الجنسية . وفى الحقيقـة فـإن الغـدة الصنوبرية تعتبر العضو النهائى فى النظام البصرى الذى يترجم الرسائل الضوئيـة البصرية إلى إشارات كيميائية – وهى الوسيط بين الضوء الخارجى والوسط الداخلـى . والغدة الصنوبرية هى المكان الذى يترجم عنده معلومات الإضـاءة والإظـلام أو تتحول إلى رسائل كيميائية – وبذلك يعتبر الميلاتونين هو "التعبير الكيميائى للظـلام "chemical expression of darkness .

فى الثدييات يتم إدراك المعلومات الضوئية عن طريق مستقبلات للضـوء فـى العين ، وتحمل هذه المعلومات عن طريق (شبكية العين – الهيبوثالامس) إلى الأنويـة فـوق التقـاطع البصـرى (SCN) . ومـع ذلـك فـإن دورة نشـاط إنزيـم N-acetyltransferase تبقى فى الحيوانات الغير مبصرة (العمياء) الموجودة فى ضـوء مستمر ، أو فى الحيوانات المبصرة الموجودة فى ظلام مسـتمر . وهـذا أدى إلـى الإقتراح بأن مولد الإشارة signal generator يعتبر كساعة بيولوجية **biological clock** تتذبذب (oscilate) فى فترة زمنية طولها ٢٤ ساعة والتى تقوم بنقل الإشارة دوريا إلى الغدة الصنوبرية (circadian rhythm) . النمط الدورى اليومى يتم نقلـه بواسطة دورات الضوء والحرارة وفى بعض الحالات عن طريق إشارات دقيقة أقـل أهمية . وهذا النقل عادة ما يعمل على تزامن هذه الدورات البيولوجية التى لا تطـابق ٢٤ ساعة مع النمط اليومى الدقيق للبيئة . والساعات البيولوجية تـتزامن أو تنتظـم بواسطة المنبهات البيئية المتعاقبة . وتحتوى النواة فوق التقـاطع البصـرى (SCN) على ساعة التوقيت اليومى الداخلى الذى يولد الإيقاع الخاص بتخليق الميلاتونين فـى الغدة الصنوبرية فى فترات تزيد قليلا عن ٢٤ ساعة – وإقتصار الـدورة علـى ٢٤ ساعة بالضبط هى إستجابة لوجود الضوء والظلام فى البيئة . ورغم وجود أكثر مـن ساعة بيولوجية دورية فى الثدييات فإن الأنوية فوق التقاطع البصرى (SCN) تعتـبر المسيطرة على هذا النظام المتذبذب.

النواة فوق التقاطع البصرى (SCN) تظهر إستهلاكها للجلوكوز بطريقة دوريـة يومية واضحة – وإزالة SCN تعيق النمط الدورى السلوكى الواضح وكذلـك دورة النشاط الكهربائى فى المخ . الأنسجة المحتوية على الأنوية فوق التقـاطع البصـرى (SCN) تستمر فى النشاط الكهربائى الدورى اليومى عند تحضينـها (in vitro) . الدورة اليومية يمكن إعادتها فى الحيوانات الغير منتظمة الدورة (نتيجـة تلـف فـى منطقة SCN) وذلك بغرس أنسجة مخ جنينى يحتوى على خلايـا (SCN) . وقـد

أختبر دور (SCN) كعامل محدد للسرعة pacemaker فى نظام التعاقب الـــدورى اليومى فى الثدييات عن طريق الغرس العصبى من سلالة من الهامستر بها طفـــرات تظهر فترة دورة يومية قصيرة . القطع العصبية الصغيرة المأخوذة من منطقة التقاطع فوق البصرى أدت إلى إعادة الدورة اليومية فى الحيوانات المنعدمة النمــط الـــدورى arrhythmic (نتيجة إزالة أنوية التقاطع البصرى بها) . الأنماط التى يتم إســـتعادتها دائما ما تظهر نمط مشابه لنمط الحيوان المعطى (donor) بصرف النظر عن إتجـــاه الغرس أو التركيب الوراثى للعائل . ويظهر نسق التغير الدورى بعد ٦ – ٧ أيام مـــن الغرس . وأظهرت الدراسة الكيميائية الخلوية المناعية حدوث إتصال عصبـــى بيـــن النسيج المغروس ومخ العائل. لذا فإن طول الدورة اليومية الســـائدة تحددهـــا خلايـــا منطقة فوق التقاطع البصرى .

إحداث العمى فى إناث الفئران فى بداية حملها لا يغير من الـــدورات اليوميـــة السائدة فيها بل يظل الحال كما هو عليه عند بداية فقد البصر . ولقد وجد أن الأجنـــة فى الفئران تظهر نفس دورات (الليل – النهار) مثل أمهاتها – مما يدل على أن أجنة الحيوانات لها ساعات بيولوجية فعالة تضبطها أمهاتها . ولا تتـــأثر ســـاعة الجنيـــن البيولوجية عندما تزال صنوبرية الأم مما يدل على أن ميلاتونين الصنوبرية لا يضبط الساعة البيولوجية للجنين .

١. بيولوجيا الزمن – إيقاع الحياة Chronobiology : Rhythms of Life : بيولوجيا الزمن يهتم بالأنماط الدورية التى تحدث فى كل أشكال الحياة . وعمليا تظهر كل الكائنات الحية دورات يومية daily (circadian) cycles علـــى وجه التقريب . فى الإنسان توجد دورات واضحة فى ضغط الدم والنبـــض ودرجـــة حرارة الجسم الداخلية وحرارة سطح الجسم – وفى التغيرات الكيميائيـــة فـــى الـــدم والبول والأنسجة . وفى المجال الطبى فإن هذا العلم الجديد (بيولوجيا الزمن) يمكنـــه توضيح العلاقة بين الدورات اليومية والتنبؤ بالأمراض والوقاية منـــها وتشـــخيصها وعلاجها . وقد أثبتت البحوث المستمرة لفترات طويلـــة علـــى مســـتوى العـــالم أن التشخيص الطبى قد يكون عرضة أو يحمل بداخله على نسبة مرتفعة من الأخطـــاء – وذلك عند أخذ عينات وحيدة فى أوقات عشوائية من اليوم دون النظر إلى الـــدورات اليومية وأخذها فى الإعتبار . فطرق العلاج الإشعاعى والكيميائى وبعض العلاجـــات الأخرى أظهرت إختلافات كبيرة فى درجة الكفاءة والأمان إعتمادا على نظام التعاطى خلال اليوم .

٢. إستخدام الميلاتونين فى تنظيم الدورات التناسلية الموسمية : التأثير على الدورات التناسلية فى أنواع الحيوانات موسمية التناسل يمكن تطبيقه فى المعمل عن طريق التحكم فى الضوء والظلام فى الوقت المرغوب من اليوم . فى هذه الحيوانات التى تعتمد فى تناسلها على فترة الضوء ويكون موسم تناسلها فى فترة محدودة جدا من السنة – هذه الحيوانات يمكن بدء نشاطها الجنسى فى المعمل فى أى شهر عن طريق التنظيم الدقيق لدورة الضوء قبل وأثناء حث النشاط التناسلى .

عقب ثبوت العلاقة بين نشاط الغدة الصنوبرية وموسمية التناسل وكذلك توافر الكميات الكافية من الميلاتونين للأغراض البحثية .. أعطى الميلاتونين دوريا لعدد من أنواع الثدييات بغرض تغيير الدورات الموسمية . الدراسات التى أجريت فى نفس الوقت (متزامنة) فى أستراليا والولايات المتحدة وبريطانيا أوضحت أن إعطاء الميلاتونين يوميا (بعد الظهر وقبل الغروب) للنعاج فى منتصف الصيف يصبح بديلا عن ظروف فترة الضوء القصيرة ويؤدى لبداية مبكرة فى حدوث النشاط التناسلى . كذلك لوحظ أن إستمرار المعاملة بالميلاتونين عن طريق الغرس تشابه اليوم القصير فى حدوث النشاط التناسلى المبكر فى كلا النعاج والكباش . وهذه الزيادة المستمرة فى تركيز الميلاتونين فى البلازما قد تفسر فسيولوجيا مثل يوم قصير جدا (super – short) .وكفاءة هذه المعاملة بالميلاتونين فى إحداث هذه الإستجابات الموسمية المرتبطة بفترة الإضاءة القصيرة قد يكون لها تطبيق تجارى ناجح فى البلاد المنتجة للأغنام من حيث تبكير الولادة أو تحسين الخصوبة أو كليهما .

أدوار أخرى للغدة الصنوبرية

من المعتقد أن الغدة الصنوبرية تؤثر على كل الغدد الصماء بالجسم وكذلك على العديد من العمليات الفسيولوجية . والغدة الصنوبرية بارتباطها بمنطقة الهيبوثالامس وقاع المخ – مثل نظيرتها النخامية – تنظم عددا كبيرا من الوظائف الفسيولوجية . منها :

١. إفراز البرولاكتين وهرمون النمو : تؤثر الغدة الصنوبرية على تخليق وإفراز هرمون **البرولاكتين** فى النخامية . دورة إفراز الميلاتونين خلال اليوم يشابه دورة البرولاكتين الذى يرتفع تركيزه فى الدم ليلا أثناء النوم . إحداث العمى فى إناث الفئران يؤدى إلى نقص محتوى النخامية من البرولاكتين فى حين يزيد مستوى

الهرمون بالدم . ويحدث إنعكاس لهذه التأثيرات بواسطة نزع الغـدة الصنوبريـة أو إزالة العقد العصبية العنقية العليا أو بقطع الموصلات العصبية بعد العقديـة الداخلـة للصنوبرية . الميلاتونين لا يؤثر بطريقة مباشرة على إفراز البرولاكتين من النخاميـة (in vitro) ، لكن عندما يحقن فى البطين الثـالث لمـخ الفـئران يرفـع مسـتوى البرولاكتين فى الدم . ومن المعتقد أن الغدة الصنوبرية تثبط إفـراز PIF (العـامل الهيبوثالامى المثبط لإفراز البرولاكتين) وبالتالى يزيد إفراز البرولاكتين .

ويثبط تخليق وإفراز هرمون النمو بواسطة بعض المركبات التى تفرزها الغـدة الصنوبرية . إزالة العين من الفئران الصغيرة يؤدى لنقص معدل النمو ويمنـع هـذا التأثير عند نزع الغدة الصنوبرية . الفئران الصغيرة الموضوعة فى ظـلام مسـتمر ينخفض فيها مستوى هرمون النمو فى الدم والنخامية وتنمو بمعدل أبطأ – ويمكن منع هذا التأثير بنزع الغدة الصنوبرية . آلية تأثير الصنوبرية المضاد لسرعة النمو غـير مؤكدة .

٢. ميلاتونين العين Ocular Melatonin : يوجد الميلاتونين فى شبكية عيون عدد من الحيوانات وكذلك توجد أنزيمات N-acetyltransferase (NAT) و **HIOMT** .. لذا فإن السيروتونين يتحول إلى ميلاتونين فى العين(in vitro) . وكما فى الغدة الصنوبرية فإن نشاط إنزيم NAT فى العين يظهر دورة (الضوء – الظلام) اليومية والتى يمكن تحويرها بواسطة الإضاءة الصناعية. ميلاتوين العين ربما يمـر للدورة الدموية حيث أن الدورات اليومية للميلاتونين فى الدم تستمر عقب إزالة الغـدة الصنوبرية .

تخليق الميلاتونين بالعين ربما يقوم بدور هرمونى ، أو أن الميلاتونيـن ربمـا يعمل موضعيا لتنظيم بعض وظائف الإبصار . فمثلا يثبط التساقط الدورى الطبيعـى للجزء الخارجى لشبكية العين outer retinal segment فى الفئران عنـد المعاملـة بالرزربين reserpine ، وهذه المعاملة أيضا تمنع الدورة اليومية لتخليـق أنـدولات الأمين . لذا فإن الميلاتونين ربما ينظم دورة الميتابوليزم فى الخلايا المستقبلة للضوء. وبالإضافة لذلك تنكمش مستقبلات الضوء فى بعض الحيوانات ذات الدم البارد خـلال فترات الضوء الساطع وهو حدث يتم تسهيله بواسطة الميلاتونين . وتحـدث هجـرة الصبغات داخل خلايا الميلانين بشبكية العين إستجابة للمنبهات الضوئية فـى بعـض الأنواع من الحيوانات .. ونزع الصنوبرية يمنـع هـذه الإسـتجابة فـى حيـن أن

الميلاتونين له تأثير مضاد . لذا فإن الميلاتونين ربما يقوم بدور هام فـــى حساســية شبكية العين للضوء وبالتالى حدة الإبصار فى بعض الفقريات .

٣. الغدة الصنوبرية ودورة النشاط اليومى فى الطيور : فى الطيــــور كما فى الثدييات فإن نشاط الإنزيمات المســئولة عن تخليق الميلاتونين , HIOMT) (NAT وكمية الميلاتونين فى الغدة الصنوبرية تزيد فى الظلام وتقل فى الضـــوء . مستوى الميلاتونين فى سيرم الطيور يزيد أثناء الظلام . وحتى عقب منع الإبصـــار (تغميتها) تحدث تغيرات فى تخليق إندولات الأمين فى الغدة الصنوبرية إستجابة لتغير الضوء فى البيئة .. فالجمجمة الرقيقة فى الطيور قد تسمح للضـــوء بـــأن يخترقـــها مباشرة إلى الصنوبرية . بالإضافة لذلك فإن التغيرات اليومية الدورية فـــى تخليـــق الميلاتونين بالغدة الصنوبرية تحدث فى الغدة المعزولة والمحفوظــــة فـــى مزرعـــة الأنسجة organ culture فى غياب الضوء – وهذه الغدد المعزولة حساسة للضـــوء المباشر .

الغدة الصنوبرية فى العصافير sparrows تعتبر ضرورية لاســـتمرار الـــدورة اليومية فى النشاط الحركى تحت ظروف الظلام الدائم – وإزالة الغـــدة الصنوبريـــة يؤدى لعدم إنتظام هذه الدورة اليومية فى النشاط الحركى . ومع ذلك فإن العصـــافير منزوعة الغدة الصنوبرية تظل تتبع دورات (الضوء – الظـــلام) وتظـــهر علامـــات أخرى تدل على وجود النظام الدورى اليومى . الدورة اليومية للنشـــاط الحركـــى لا تتوقف عند منع التوصيل العصبى الداخل إلى أو الخارج من الصنوبرية . كذلك مـــن الممكن إستعادة دورة النشاط اليومى فى الطيور منزوعة الصنوبرية بغرس صنوبرية أخرى فى الغرفة الأمامية للعين – والغدة المغروسة تنقل صورة النشاط الدورى مـــن الطيور المعطية للغدة (donor) إلى الطيور المستقبلة (host) . لذا فـــإن صنوبريـــة الطيور ترتبط مع المكونات الأخرى للنظام الدورى اليومى غالبا عن طريـــق آليـــة هرمونية وليس آلية عصبية . ومن المعتقد أن صنوبرية الطيور تحتوى على تذبـــذب ذاتى دائم ينتج الهرمونات بطريقة دورية.

الإعطاء المستمر للميلاتونين يقلل من نشاط (النزول – القفز) perch-hopping activity فى العصافير – ويعود هذا النشاط إلى الوضـــع الطبيعـــى عقـــب توقـــف المعاملة بالميلاتونين . وتشير الأدلة إلى أن الصنوبرية عن طريق الميلاتونين المنتـــج منها ربما تلعب دورا فى توقيت ودرجة النشاط الذى يظـــهر خـــلال دورة النشـــاط

والراحة فى الطيور . كما أن نزع الصنوبرية يوقف الدورة اليومية الطبيعية فى حرارة الجسم تحت ظروف الظلام المستمرة وأيضا يغير جوهريا ذروة دورة حرارة الجسم التى تتبع دورات الضوء . وهناك أدلة على أن الغدة الصنوبرية ربما تؤثر على سلوك وفسيولوجية تنظيم الحرارة فى بعض الزواحف والثدييات . وفى بعض الطيور فإن النشاط التناسلى يرتبط بوضوح بفترة الإضاءة ، لكن الغدة الصنوبرية والميلاتونين لا تتدخل فى تنظيم هذا النشاط.

٤. الصنوبرية الحساسة للضوء فى الحيوانات ذات الدم البارد : فى الثدييات تستقبل العين المعلومات الضوئية التى تنقلها عن طريق الجهاز العصبى المركزى لتنظيم تخليق الميلاتونين فى الصنوبرية . وأظهرت الدراسات أن خلايا الصنوبرية فى بعض الحيوانات ذات الدم البارد (البرمائيات والزواحف والأسماك) حسية فى تركيبها ووظيفتها – وشكل هذه الخلايا يشبه الخلايا المستقبلة للضوء فى شبكية العين . وقد دلت التسجيلات الكهروفسيولوجية على أن هذه المكونات الصنوبرية الحسية حساسة للضوء مباشرة ، ويبدو أنها تنشط فى غياب الضوء لتخليق وإفراز الميلاتونين . وكما هو الحال فى الثدييات فإن هناك إيقاع دورى يومى للميلاتونين فى بلازما الحيوانات ذات الدم البارد (الأسماك والسحالى) والذى يمكن منعه جزئيا أو كليا بنزع الغدة الصنوبرية . كما توجد مصادر أخرى للميلاتونين خارج الغدة .

الفئران حديثة الولادة لا تحتاج للعيون لحدوث النقص الليلى الدورى فى مستوى سيروتونين الغدة الصنوبرية – كما أن هذا النقص يمكن تثبيطه بواسطة الإضاءة المستمرة . لذا فإن هذه القوارض الصغيرة السن يبدو أنها ترى حتى وعيونها مغلقة – أما إذا غطيت رؤوس هذه الحيوانات كلية بغطاء أسود يحدث نقص فى مستوى السيروتونين بالصنوبرية . وهناك أدلة على أن خلايا صنوبرية "الفئران حديثة الولادة" تحتوى على جسيمات صغيرة organells مستقبلة للضوء كما فى الفقريات ذات الدم البارد.

الأجهزة الصنوبرية المبكرة (كما فى دائريات الفم cyclostomes والأسماك والضفادع والزواحف والطيور) حساسة للضوء مباشرة – وفى كل هذه الفقريات فإن الصنوبرية تخلق وتفرز الميلاتونين فى غياب الضوء .. كما أن صنوبرية هذه الحيوانات **لا ينظمها الجهاز العصبى مباشرة** . أما فى حالة الثدييات البالغة فتحدث

نفس الأحداث الكيميائية فى خلايا الغدة الصنوبرية فى غياب الضوء – لكـــن خلايـــا الصنوبرية ينظمها تنبيه ضوئى يستقبل فى البداية بواسطة العيون ممـــا ينتـــج عنـــه معلومات عصبية تحمل إلى خلايا الصنوبرية التى تمتلك خلايـــا عصبيـــة حساســـة للضوء . لذا فهناك تحول تدريجى من "جهاز حسى حساس للضوء مباشرة" إلى جهاز ينظم بطريق "غير مباشر" (كما فى الثدييات) وينظم بواسطة الجهاز العصبـــــى مـــن خلال معلومات تستقبل عن طريق العين . ومع ذلك فهناك أدلة واضحة على أن الغدد الصنوبرية فى كل الفقريات (سواء أكانت تتأثر بالضوء مباشرة أم لا) تشترك بنشـــاط فى تخليق إندولات الأمين .

٥. **تأثير الميلاتونين على الخلايا الملونة :** إكتشـــف ماكورد وآلـــن (عام ١٩١٧) أن صنوبرية الماشية تحتوى على عامل يحدث تخفيف لون يرقات الضفـــادع tadpoles – الأمر الذى كان باعثا على البحث واكتشاف تركيب الميلاتونين . وحاليا توجد أدلة على أن الميلاتونين ينظم تغيرات اللون فى بعض الفقريات ذات الدم البارد على الأقل فى بعض مراحل التطور . وعندما توضع يرقات الضفادع فـــى الظـــلام فإنها تصبح بسرعة فاتحة اللون – وإستجابة فقد لون الجسم هذه يمكن منعـــها بـــنزع الصنوبرية لكن يفقد اللون عندما يضاف الميلاتونين للماء الذى تسبح فيه اليرقـــات . تأثير الميلاتونين على تخفيف لون يرقات الضفادع يرجع للتأثير المباشـــر للإنـــدول أمين على تجمع الصبغات داخل خلايا الجلد الصبغية . وأثبتت التجارب أن إســـتجابة فقد لون يرقات الضفادع للظلام يرجع لإفراز الميلاتونين من الصنوبرية .

الإستجابة الطبيعية الحادثة فى تغير لون يرقات الضفادع أو الضفادع البالغة تبعا للخلفية (background) الفاتحة أو الغامقة فى البيئة ينظمها مستوى الهرمون المنبـــه للميلانين MSH فى الدم .. وليس تحت تنظيم الغدة الصنوبرية . تنظيم إســـتجابات التلون بواسطة الغدة الصنوبرية والميلاتونين فى الفقريات الأخرى لم تدرس دراســـة كافية . الخلايا الملونة melanophores فى أنواع خاصة من الأسماك والزواحـــف تستجيب للميلاتونين ، لكن هذا لا يعنى أن الإندول أمين يلعب دورا طبيعيا فى تنظيـــم سلوك التلون فى هذه الفقريات .

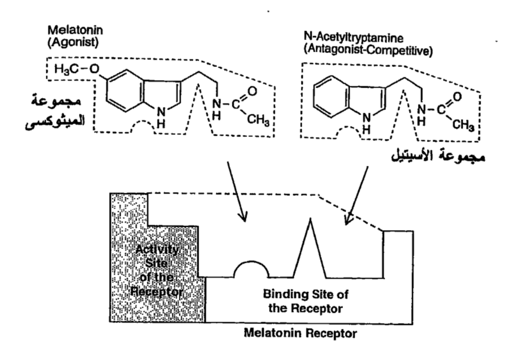
آليات عمل الميلاتونين (Mechanisms of Action)

تم استنساخ مستقبل الميلاتونين من الخلايا الصبغية melanophores الموجـودة فى جلد الضفادع – وظهر أن المستقبل الغشائى هو أحد أعضاء عائلـــة المســـتقبلات

المرتبطة ببروتين ج (G-protein) . وتجرى المحاولات لإستنساخ المستقبل من أجسام الثدييات . الأنسجة المأخوذة من المخ (وخاصة النواة فوق البصرية أى ساعة الجسم body clock) من المتوقع أن تكون أغنى مصدر لهذا المستقبل . وقد يفيد هذا المستقبل فى الأبحاث الدوائية لحصر الأدوية المعالجة لإضطرابات النوم .

وهناك أدلة على أن الميلاتونين يقوم بعمله على هيكل الخلية من خلال التفاعل داخل الخلية مع **الكالموديولين calmodulin (CaM)** . القدرة العالية لإرتباط الميلاتونين مع CaM تشير بأن الهرمون (عند التركيزات الفسيولوجية) يستطيع تعديل كل الأنشطة بواسطة الإرتباط داخل الخلية مع CaM.

والميلاتونين ذو فعالية كبيرة فى مقاومة أثر MSH على قتامة اللون (أى إنتشار حبيبات الميلانين) . ورغم أن هناك دليل قوى على أن ميلاتونين الصنوبرية مضاد للجونادوتروبين فى الثدييات فإن هناك معلومات أقل عن مكان عمله . وهناك معلومات قليلة تختص بالخلايا العصبية بالهيبوثالامس أو خلايا النخامية أو خلايا الغدد الجنسية المفترض أن يعمل الإندول أمين عليها . ونظرا لأن مكان عمل الميلاتونين على الخلايا غير معروف فإن آلية عمل الميلاتونين لم تدرس بدرجة كافية . لكن الخلايا الصبغية لبعض الضفادع والسحالى والأسماك توفر نماذج للأجهزة التى نحصل منها على بعض المعلومات عن آلية عمل الميلاتونين ، وأستعملت كذلك فى التقدير البيولوجى للميلاتونين . الآليات الخلوية التى من خلالها تعمل الرسل الكيميائية متشابهة فيما بين الأنواع . وهناك إعتقاد بأن الدراسات على آليات عمل الميلاتونين على الخلايا الصبغية بالجلد يمكن تطبيقها على الأجهزة الخلوية الأخرى متضمنة تلك الخاصة بالإنسان . ومن دراسة عدة مشابهات للميلاتونين عرف أن **مجموعة الميثوكسى methoxy** الموجودة على ذرة الكربون الخامسة بحلقة الأندول ضرورية لتجمع الصبغات داخل الخلايا الصبغية وبالتالى يفتح اللون . ومن جهة أخرى فإن **مجموعة الأسيتيل N-acetyl** ضرورية لارتباط الميلاتونين مع مستقبله . ويمكن توضيح ذلك باستعمال N-acetyltryptamine الذى يفتقد الفعل المخفف للون لكنه مثبط تنافسى لأعمال الميلاتونين . لذا فإن نواة التربتامين tryptamine وكذلك مجاميع الميثوكسى (5-methoxy) والـ N-acetyl ضرورية للفعل الكامل للميلاتونين . الإحتياجات التركيبية الضرورية فى مستقبل الميلاتونين فى الخلايا الصبغية فى جلد الضفادع من حيث نشاط الإرتباط مع المستقبل والنشاط المؤدى agonistic يمكن توضيحها فى **(شكل ١٢-٨)** .



شكل(١٢-٨): رسم تخطيطى لمستقبل الميلاتونين إعتمادا على دراسات (التركيب – الوظيفة) لمشابهات الميلاتونين .

الإضطرابات الفسيولوجية للغدة الصنوبرية

هناك نوعان من أورام الغدة الصنوبرية pinealoma يرتبطان بالتبكير أو التأخير فى النضج الجنسى – أورام برانشيمية (حشوية) الصنوبرية التى تتكون من زيادة حجم كتلة خلايا الصنوبرية وهذه ترتبط **بالتأخير فى البلوغ** ، فى حين أن الأورام الهادمة التى تحدث فى أنسجة غير برانشيمية (أنسجة ضامة) ترتبط **بالتبكير** فى النضج الجنسى . تفسير هذه الملاحظات الطبية يشير إلى زيادة نشاط الغدة الصنوبرية (الورم البرانشيمى) الذى يؤدى إلى زيادة إفراز العوامل المثبطة لتطور الغدد الجنسية – أما فى غياب هذا العامل عند هدم الغدة الصنوبرية يغيب النشاط المضاد للجونادوتروبينات وبالتالى يحدث تبكير لتطور الغدد الجنسية . وأورام الغدة الصنوبرية نادرة فى الإناث ، لكن حوالى ثلث أورام الصنوبرية فى الذكور قبل سن النضج الجنسى تسبب تبكير البلوغ .

١.ضعف نشاط الغدد الجنسية (Hypogonadism) فــي الإنســان :
تشير الأدلة إلى أن الميلاتونين يؤثر على النشاط التناسلى للإنسان . فبعض المرضــى بضعف نشاط الغدد الجنسية الهيبوثالامى hypothalamic hypogonadism عــادة ما يرتفع مستوى الميلاتونين في دمهم ، مما يشــير إلــى أن زيــادة نشــاط الغــدة الصنوبرية قد يساهم في ظهور هذه الحالة . بعض الأولاد المتــأخرين فــى البلــوغ الجنسى يرتفع مستوى الميلاتونين في دمهم أثناء النهار – وأكثر من نصف الأطفــال المبكرين فى النضج الجنسى يكون مستوى الميلاتونين فى دمهم أقــل مــن متوســط التركيز فى الأطفال الطبيعيين فى نفس عمرهم . هذه الأدلة تشير إلى أن الميلاتونيــن قد يكون مسئولا عن ظهور هذه الحالات المرضية للجهاز التناسلى فى الإنسان .

وقد إتضــح أن النســاء التــى تعــانى مــن إنقطــاع الطمــث الــهيبوثالامى hypothalamic amenorrhea يكون عندهن إرتفاع غير طبيعــى فــى مســتوى الميلاتونين أثناء الليل – وهذه الحالة تتميز بنقص فى الإفــراز النبضــى لــهرمون GnRH من الهيبوثالامس وهو تأثير يحدث عند المعاملة بالميلاتونين . وبالمثل فــإن هؤلاء النساء تعانى من عدم التبويض نتيجة الميلاتونين حيث أنه يمنع تدفــق إفــراز LH (LH surge) اللازم للتبويض وخروج البويضة من الحويصلات المبيضيــة . كذلك تطول فترة إرتفاع الميلاتونين أثناء الليل فى النساء التى تعــانى مــن إنقطــاع الطمث الهيبوثالامى . وعليه فإن إنخفاض النشاط التناسلى فى تلك النساء قد يعــزى إلى زيادة مستوى الميلاتونين أو إلى زيادة فترة إرتفاع الهرمون.

٢. تأثيرات الميلاتونين على نشــاط الإنســان : تــم معاملــة الإنســان بالميلاتونين خلال السنوات الأخيرة لمعرفة تأثيراته على وظائف الجسم .. وبــهدف إصلاح الخلل فى الدورات اليومية . إعطاء الميلاتونين عن طريق الفم قد يبكر فــى حدوث التعب fatigue أو النوم الحقيقى . كما أن إعطاء الميلاتونين قد يتسبب فــى تبكير دورة إفراز الميلاتونين فى الجسم . وإعتمادا على هذه الملاحظات فلقد أعطــى الميلاتونين فى محاولة لإزالة الآثار البدنية الناتجة عن الطيران لمسافات بعيدة عــبر خطوط الطول فى الكرة الأرضية – وقد إتضح من النتائج أن إفراز الميلاتونين يعمل كمنظم داخلى لمنع فقد (التزامن synchrony) بين دورات الجسم العديدة .

٣. الميلاتونين والشيخوخة (Aging) : نظرا لإقتصار تخليق الميلاتونيــن فى المساء فقد وصف بأنه "التعبير الكيميائى للظــلام chemical expression of

darkness" . ولا توجد الدورة اليومية للميلاتونين عند الولادة فى الثدييات . وفى الإنسان حديث الولادة فإن دورة الميلاتونين فى الدم لا تظهر حتى عمر ٣- ٤ شهور وبعد ذلك تتطور بسرعة حتى عمر عام . وتظهر الثدييات قبل البلوغ دورة يومية واضحة للميلاتونين . وعندما يصل الإنسان للنضج الجنسى يحدث إنخفاض ملحوظ فى مستوى الميلاتونين الليليnocturnal ، وهذا التغير يسهل حدوث البلوغ . وبعد الوصول للبلوغ فإن كل الثدييات تستمر فى إظهار النمط الدورى اليومى فى مستوى الميلاتونين مع إرتفاع مستواه ليلا وإنخفاض مستواه نهارا .

فى السنوات الأخيرة إقترح بأن الميلاتونين هرمون مضاد للشيخوخة (antiaging) – وهذه النظرية تفترض بأن الشيخوخة تحدث نتيجة لفشل الغدة الصنوبرية . وتفترض كذلك أن الشيخوخة عرض من أعراض النقص النسبى للميلاتونين الذى يصاحبه نقص نسبة الميلاتونين / السيروتونين وهذه ضارة بفسيولوجيا الأعصاب وترتبط بحدوث عملية الشيخوخة . **نقص التغذية** تطيل عمر عدد من الحيوانات – ومثل هذه العملية تميل للمحافظة على دورة الميلاتونين فى الغدة الصنوبرية . المحافظة على دورة الميلاتونين فى الحيوانات محدودة التغذية جدير بالملاحظة نظرا لأن زيادة فترة نقص التغذية تثبط وظائف كل الغدد الصماء الأخرى لكن دورة الميلاتونين تستجيب بطريقة عكسية .. أى تستمر . وتوجد معلومات قليلة عن التأثير الإيجابى للميلاتونين على طول العمر . فعندما أعطى الميلاتونين للفئران فى ماء الشرب فإنها عاشت لفترة أطول بحوالى ٢٠ % عن حيوانات المقارنة حيث كان العمر ٧٥٢ ± ٨٠ يوم فى الفئران غير المعاملة وأصبح ٩٣١ ± ٨٠ يوم فى الفئران المعطاة ميلاتونين كل ليلة . لكن لم يدرس التوقع المضاد وهو أن الحيوانات منزوعة الصنوبرية التى ينقصها الميلاتونين ستموت فى عمر مبكر مقارنة بحيوانات المقارنة .

لذا فإن الغدة الصنوبرية من خلال هرمون الميلاتونين سواء بطريق مباشر أو غير مباشر تؤخر الشيخوخة نفسها أو تؤخر حدوث مراحل الأمراض المرتبطة بالتقدم فى العمر . واعتمادا على هذه النتائج فإن الميلاتونين يصنف بأنه هرمون مضاد للشيخوخة أو كهرمون الشباب (juvenile) . وتوجد أدلة عديدة بأن المعاملة بالميلاتونين قد تفيد خلال الشيخوخة .

٤. **الغدة الصنوبرية والسرطان** : الميلاتونين يثبط إفراز GnRH مـــن الهيبوثالامس والجونادوتروبينات والبرولاكتين من النخامية وإفراز الإستروجينات مـن الغدد التناسلية . الميلاتونين يؤخر البلوغ فى الثدييات ، ويثبط التبويض ويقلل تخليـــق الإستيرويدات فى الغدد الجنسية . حدوث السرطانات الناتجة عن الإســـتروجين فـــى الإناث يرتبط بطريقة مباشرة مـــع العمـــر عنـــد أول دورة حيـــض (menarche) . وبعبارة أخرى فإن التبكير فى حدوث دورات الحيض يطيل مـــــدة تعـــرض الإنـــاث للإستروجينات المعروفة بتأثيراتها المسرطنة . وأدت هذه النتائج إلى تقديم نظرية على أساس أن المرأة الغير مبصرة خصوصا التى تفقد البصر منذ الطفولة يكـــون فـــرص تعرضها لسرطان الثدى قليلة نتيجة زيادة إفراز الميلاتونين من الغدة الصنوبرية .

الباب الثالث عشر

تنظيم النمو
Growth Regulation

توجد هرمونات عديدة تعتبر أساسية لنمو الجسم الطبيعى من خلال تأثيرها على العظام وأعضاء أخرى مثل الغدد الجنسية والغدد الثديية. ومن هذه الهرمونات هرمون النمو والذى له علاقة وثيقة بالنمو ، على الرغم من أن معظم تأثيراته على النمو تحدث بطريقة غير مباشرة من خلال عدد من الهرمونات الببتيدية والتى تسمى somatomedins . كما يلعب هرمون الأنسولين دورا هاما فى تنظيم النمو بالإضافة إلى تأثيراته الهامة على تمثيل الكربوهيدرات والدهون . أما هرمون البرولاكتين فيعتبر ضروريا لنمو وتطور الغدد الثديية خاصة فى المراحل الأخيرة من فترة الحمل . كما أن لهرمون المشيمة المسمى لاكتوجين المشيمة placental lactogen دورا هاما فى نمو كل من الجنين والأم أثناء الحمل.

بالإضافة إلى ذلك هناك العديد من عوامل النمو **growth factors** التى يحتمل أن تلعب دورا فى نمو وتكاثر وتشكل (differentiation) أنواع خاصة من الخلايا . من هذه العوامل : عامل نمو الأعصاب nerve growth factor (NGF) ، والعامل المنبه لخلايا الدم الحمراء erythrocyte-stimulating factor (يسمى أيضا الإريثروبويتين erythropoietin) ، وعامل نمو البشرة epidermal growth factor (EGF) ، وعامل الصفائح الدموية المنبه للنمو platelet-derived growth factor (PDGF) .. بجانب عدد آخر من العوامل الثيموسية thymic factors . كما توجد عدة عوامل مثبطة للنمو تسمى chalones .

بعض الهرمونات الإستيرويدية خاصة الأندروجينات تلعب أدوارا حاسمة فى عمليات النمو الطبيعية . هرمونات أخرى مثل هرمونات قشرة الأدرينال glucocorticoids وهرمونات الدرقية تعتبر ضرورية حيث تلعب أدوارا مجيزة permissive actions تمكن هرمونات النمو من تنشيط النمو .

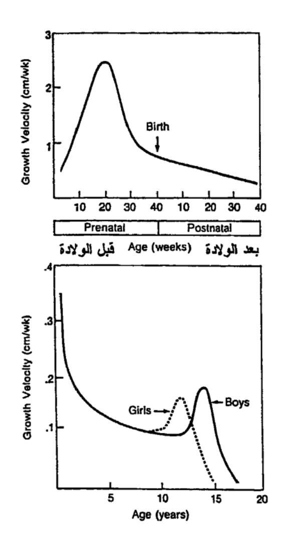
نمط النمو الطبيعى Pattern of Normal Growth

يختلف معدل "النمو فى الطول" فى الإنسان من معدلات مرتفعة جدا كما فى المرحلة الجنينية إلى نمو فعلى قدره صفر تقريبا فى الأشخاص البالغين . فى خلال الأسابيع العشرة الأولى بعد الإخصاب يتم تشكل كل الأعضاء المتخصصة فى الجنين – وعند هذه المرحلة يكون وزن الجنين أقل من ٣ جرام وطوله حوالى ٣ سم . وفى الأسابيع التالية للحمل يزداد بإضطراد معدل النمو فى الطول ليصل إلى أقصى معدل عند الأسبوع العشرين من الحمل حيث يبلغ ٢,٥ سم فى الإسبوع (شكل ١٣–١) ، وهذا هو أسرع معدل للنمو فى أى مرحلة من مراحل تطور الإنسان . وينخفض معدل النمو فى الطول تدريجيا خلال الأسابيع العشرين التالية من الحمل ليقل هذا المعدل بدرجة كبيرة قرب نهاية الحمل . ورغم ذلك فإن أقصى معدل لزيادة "وزن الجسم" يحدث خلال هذه الفترة نظرا لبدء تخزين النسيج الدهنى – وينتج عن ذلك تضاعف وزن الجنين خلال الأسابيع الثمانية الأخيرة من الحمل .

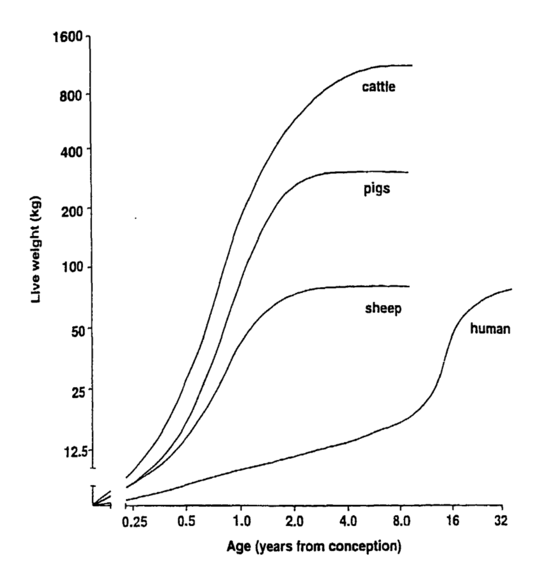
بعض أعضاء وأنسجة الجنين (مثل الجهاز العصبى المركزى والعظام) تنمو بسرعة خلال المراحل المبكرة من المراحل الجنينية .. بينما ينمو البعض الآخر (مثل العضلات والأنسجة الدهنية) فى مراحل متأخرة . وفى حالة انخفاض معدلات تغذية الأم الحامل فإن نمو بعض الأعضاء يتأثر بدرجة أكبر عن البعض الآخر طبقا للمرحلة من الحمل التى يحدث عندها إنخفاض مستوى التغذية – وبعض أعضاء الجنين لها أولوية فى الحصول على إحتياجاتها الغذائية فى كل الأوقات مهما كان توقيت انخفاض مستوى تغذية الأم .. فالقلب والمخ يتأثران بدرجة أقل بينما يتأثر الكبد بدرجة أكبر .

ويستمر النمو بعد الولادة بمعدلات مرتفعة نسبيا . وعادة يزداد طول الطفل بنهاية السنة الأولى من العمر بمقدار ٥٠ % ويزداد وزنه ثلاثة أضعاف . وبعد سنتين من العمر يقل معدل النمو حتى مرحلة البلوغ – ثم تحدث قفزة فى النمو مصاحبة للبلوغ تستمر حوالى سنتين حيث تحدث زيادة فى الطول مقدارها ٩ – ١٠ سم فى السنة تقريبا (شكل ١٣–١) . وعند هذه المرحلة يصل الفرد إلى طول الشخص البالغ حيث يتوقف النمو فى الطول نتيجة قفل الغضروف بسبب زيادة إفراز هرمونات الغدد الجنسية sex hormones . ويبين (شكل ١٣–٢) منحنيات النمو فى

الأنواع الرئيسية لحيوانات المزرعة مقارنة بالإنسان . ويوضح الشكل أن الأغنام والخنازير تصل إلى أقصى وزن عند عمر سنتين والأبقار عند عمر ٨ سنوات .. أما في الإنسان فإن أقصى زيادة في الوزن تحدث بعد البلوغ وتستمر إلى عمر ٣٢ عاماً.



شكل (١٣-١) :معدل النمو قبل وبعد الولادة وخلال مرحلة الطفولة في الإنسان. الرسم الأعلى يبين معدل النمو في الطول أثناء وجود الجنين في الرحم وخلال الأربعين أسبوعا الأولى بعد الولادة . الرسم الأسفل يبين معدل النمو في الطول في الأولاد والبنات من الولادة حتى البلوغ.



شكل (١٣-٢): منحنيات النمو فى الأنواع الرئيســـية لحيوانـــات المزرعـــة وفـــى الإنسان.

النمو وتكاثر الخلايا Growth and Cellular Proliferation

تنشأ كل خلايا الجسم من خلية واحدة هى البويضة المخصبة . وعلى الرغم من أن كل خلية تحمل نفس العوامل الوراثية إلا أن بالجسم عدة أنواع من الخلايا. وتنقسم البويضة المخصبة عدة إنقسامات متتالية لإنتاج خلايا أصغر متماثلة فـــى الحجـــم ، ويتبع ذلك هجرة هذه الخلايا وإستمرارها فى الإنقسام لتعطى الجنين embryo . أثناء عملية الإنقسام الخلوى وما يتبعها من تكوين أنسجة وأعضاء الجسم تنشـــط أو تثبـــط جينات معينة مسئولة عن النمو الطبيعى (proto-oncogenes) .. وهذه العملية تنظم تشكل (تميز) الخلايا differentiation وأدائها لوظائفها . وتتخصص خلايا معينـــة للقيام بوظائف محددة : فبعض الخلايا تنتج الهيموجلوبين وبعضها تخلـــق الكـــيراتين keratin وبعضها تنتج أجسام مضادة – فى حين أن لبعض خلايا الجسم كخلايا الكبد مدى واسع من الوظائف .

تمر خلايا الجسم بمراحل معينة خلال دورة حياتها . "والخلايا كاملة النضـــج" مثل خلايا العضلات الهيكلية أو الخلايـــا العصبيـــة تعتـــبر فـــى مرحلـــة ســـكون G_0(G=gap) وهذه الخلايا لا تنقسم (شكل ١٣-٣) . وتختلف مدة حياة هذه الخلايـــا طبقا لوظيفتها المحددة . فمثلا تبلغ مدة حياة كرات الدم الحمراء فـــى الإنســـان ١٢٠ يوم، أما بعض الخلايا الطلائية فى الأمعاء فتعيش لأيام قليلة ، بينمـــا يطـــول عمـــر بعض الخلايا العصبية فى المخ ليتساوى مع عمر الفرد . أما مرحلة الـــ G_1 فتعتـــبر "مرحلة نمو" تأتى قبل المرحلة S والتى تعتبر "مرحلة تخليق synthesis" يتم خلالـــها مضاعفة الـــ DNA . أما فى مرحلة الـــ G_2 فيحدث بعض التصنيع للبروتين فـــى الخلية وهى مرحلة قصيرة تبلغ ٣ – ٤ ساعات .. ويتم خلال هذه المرحلـــة إعـــداد الخلية للدخول فى الخطوات المعقدة للمرحلة التالية وهى مرحلة الإنقســـام الجســـمى (الغير إختزالى) mitosis (M) . الخلايا الناتجة عن هذا الإنقسام الجسمى قد تدخـــل مرة أخرى دورة الإنقسام أو قد تصبح ساكنة وتدخل مرحلة الـــ G_0 .

ومن المعتقد أن نقطة التحكم فى الإنقسام الخلوى هى الإنتقال من مرحلـــة G_0 إلى G_1 . ونظرا لأن الرسل الكيميائية chemical messengers تؤثر فى إنقســـام وتشكل الخلايا لذا فمن المهم تحديد المرحلة المعينة من دورة الخليـــة التـــى يحـــدث عندها التأثير الهرمونى . وقد تختلف المستقبلات الهرمونية فى العدد أو فى الوظيفـــة خلال دورة حياة الخلية مما يؤثر بدوره فى إستجابة الخلية للتأثير الهرمونى .

(DNA Synthesis)

تخليق S

$G_0 \rightleftharpoons G_1$ G_2

نمو M

(Mitosis)

إنقسام

شكل (١٣-٣) : دورة حياة الخلية فى الثدييات .

يعرف النمو عادة بأنه عبارة عن الزيادة فى الحجم التى قد تحدث كنتيجة : إما لزيادة حجم الخلايا hypertrophy ، أو لزيادة فى عددها hyperplasia ، أو لزيادة فى المادة البين خلوية extracellular matrix . وهذه العمليات تحتاج لعناصر خارجية يحصل عليها الجسم من تناول الغذاء أو من المكونات التركيبية للعضلات والعظام والأنسجة الدهنية . وتلعب الهرمونات دورا أساسيا لجعل هذه المواد متاحة للخلايا ولتنبيه إنقسام الخلايا ، وأيضا لتنبيه الإفرازات الخلوية (مثل الكولاجين) لبناء الهيكل الخارجى للخلايا .

وفيما عدا استثناءات قليلة فإن معظم الهرمونات تنبه نمو أنسجة وأعضاء الجسم – وفى غياب هذه الهرمونات تضمحل الأنسجة الهدف التى تؤثر عليها . فعلى سبيل المثال تزداد أعداد خلايا الميلانين فى جلد الضفادع إستجابة لهرمون الميلانوتروبين (MSH) من ١٠ لكل مم^{٢} من البشرة لتصل إلى ١,٠٠٠ أو ٢,٠٠٠ لكل مم^{٢} . وفى غياب هرمون MSH تضمحل خلايا الميلانين وتختفى من الجلد بسرعة . كذلك يتأثر حجم قشرة الأدرينال بدرجة كبيرة بمستويات هرمون ACTH المفرز من النخامية .

هرمون النمو والسوماتوميدينات

Somatotropin and the Somatomedins

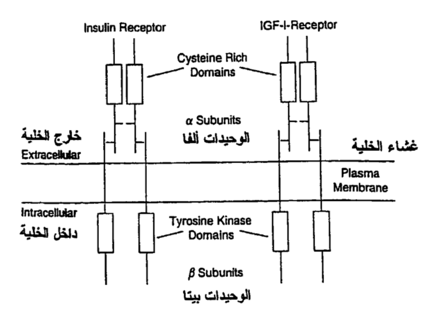
هرمون النمو growth hormone (GH) (يسمى أيضا الهرمون المنبه لخلايا الجسم STH ، somatotropin) المفرز من النخامية الأمامية يلعب دورا محوريا في تنظيم النمو. فشل النخامية في تخليق وإفراز هرمون النمو في الأطفال يؤدي إلى قصر القامة أو التقزم dwarfism – بينما تؤدي زيادة إفراز الهرمون إلى العملقة gigantism لو حدثت زيادة الإفراز مبكرا في عمر الفرد .. أما حدوثها في الأفراد البالغين فيؤدي إلى تضخم في عظام الوجه والأطراف أو ما يسمى بالـ acromegaly .

هرمون النمو يسبب نمو غضاريف عظمة الساق epiphyseal cartilage. ويمكن تتبع نمو العظام عن طريق قياس إندماج الكبريت المشع (^{35}S) مع الغضاريف. فعند تحضين عظام حيوانات نامية في بيئة تحتوي على سيرم طبيعي وكبريت مشع ، يندمج هذا الكبريت المشع مع الكبريتات الموجودة بعديد السكريات في الغضاريف . لكن لا يحدث هذا الإندماج في حالة تحضين العظام مع سيرم متحصل عليه من حيوانات منزوعة النخامية . وفي البداية تم إرجاع ذلك إلى غياب هرمون النمو في السيرم – لكن عند إضافة هرمون النمو إلى هذا السيرم لم يحدث أيضا إندماج الكبريت في الغضاريف . أما عند حقن الحيوانات منزوعة النخامية بهرمون النمو قبل الحصول على السيرم منها بعدة ساعات فإن لهذا السيرم القدرة على إحداث إندماج الكبريت المشع في الغضاريف – مما يشير إلى أن هرمون النمو يعمل بطريقة غير مباشرة على العظام عن طريق إنتاج عامل سمى بعامل إندماج الكبريت **sulfation factor** .

ومن المعروف الآن أن عامل إندماج الكبريت يتكون من عدة ببتيدات سميت سوماتوميدينات **somatomedins** . وأثبتت التجارب أن هرمون النمو المشع المحقون يتجمع بسرعة في الكبد وليس في غضاريف العظام الطويلة . وتستخدم كلمة سوماتوميدينات somatomedins بصفة عامة للإشارة إلى عوامل النمو التي تتواجد في البلازما نتيجة لتأثير هرمون النمو . وتتشابه هذه العوامل في الصفات مع هرمون الإنسولين وتشجع إندماج الكبريت في الغضاريف . وتم عزل مادتين من البلازما بصورة نقية تنطبق عليها تلك الخصائص سميت بعوامل النمو المشابهة للإنسولين

رقم ١ ورقم ٢ (IGF-I and IGF- insulinlike growth factors I and II) . ويوجد بعض التماثل فى التركيب بيـــن هـــذه الببتيـــدات وبـــادئ الإنســـولين proinsulin لذا فتظهر بعض التجاذب affinity مع مستقبلات الإنسولين . كذلـــك ترتبط التركيزات العالية من هرمون الإنسولين مـــع مســـتقبلات الســـوماتوميدينات . وتفرز العوامل المشابهة للإنسولين من الكبد وبعـــض الأنســـجة الأخـــرى إســـتجابة لهرمون النمو . ورغم ذلك لا يحدث تخزين لهذه العوامل فى الكبد ، ولذا لا تســـتخدم الكبد كمصدر لاستخلاص هذه العوامل . حقن الأجسام المضادة لهرمون الإنسولين لا يؤدى إلى إيقاف النمو الراجع إلى تواجد هذه العوامل بالدم . ورغم ذلك هناك تشـــابه كبير فى ترتيب الأحماض الأمينية بين العوامل المشابهة للإنسولين والإنسولين . وفى الإنسان يحتوى الـــ (IGF-I) على ٧٠ حمض أمينى بينما يحتوى (IGF-II) علـــى ٦٧ حمض أمينى . وفى الأشخاص البالغين يبلغ تركيز (IGF-II) فى الـــدم ثلاثـــة أضعاف تركيز (IGF-I) .. ومع ذلك فإن معلوماتنا قليلة عن منشأ ووظيفـــة (IGF-II) .

الإنسولين أكثر فاعلية فى تنشيط الميتابوليزم (الأيض) فى أنسجته الهدف عـــن تاثير IGF-I و IGF-II .. فى حين أنه أقل فاعلية فى تنشيط انقسام الخلايا مقارنـــة بعوامل النمو . ولذا فإنه من وجهة نظر النشوء والتطور يمكن إعتبار أن الإنســـولين والـــ IGF-I كان لهما منذ ملايين السنين بادئ واحد precursor مسئول عن التنظيم السريع للميتابوليزم والتنبيه البطئ للنمو . ثم حدث إزدواج للجين أدى إلى إنفصـــال هاتين الوظيفتين تاركا تنظيم الميتابوليزم (ثانية – بثانية) للإنسولين وتنظيم النمو لـــ IGF-I . وتتم تأثيرات العوامل المشابهة للإنسولين من خلال مجموعتين رئيســـيتين من مستقبلات (IGF) . مستقبلات IGF-I تعتمد علـــى نشـــاط التيروســـين كينـــاز (tyrosine kinase) والفسفرة الذاتية autophosphorylation – وهى تتماثل فـــى التركيب والوظيفة إلى حد كبير مع مستقبلات الإنسولين لكنها ذات تجاذب أعلى مـــع IGF-I و IGF-II عنه مع الإنسولين (شكل ١٣–٤) . وعلى العكس فإن مســـتقبلات الـــ IGF-II لها تركيب مختلف وهى فى الإنسان تتماثل مع مســـتقبل mannose-6-phosphate .. ولها تجاذب أعلى لـــ IGF-II مقارنة بالـــ IGF-I ولا يرتبط بـــها الأنسولين . كل من الـــ IGF-I والـــ IGF-II يمكنـــهما الإرتبـــاط بمســـتقبلات الإنسولين لكن بكفاءة قليلة.



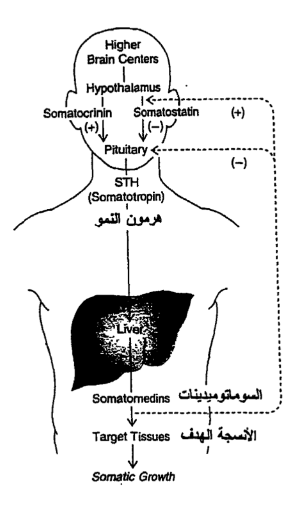
شكل (١٣-٤):رسم توضيحى لمستقبلات الإنسولين والـ IGF-I يبين التشابه بينهما فى التركيب.

وطبقا لنظرية السوماتوميدينات somatomedin hypothesis فإن هرمون النمو ليس له تأثير مباشر على الغضاريف لكنه ينبه عملية بناء الغضاريف chondrogenesis وما يتبعها من النمو بطريقة غير مباشرة عن طريق السوماتوميدينات somatomedins . ورغم ذلك فإن الحقن الموضعى لهرمون النمو فى القرص الغضروفى النامى بالجزء الأمامى من عظم الساق للفئران المنزوع منها النخامية ينشط نمو عظمى طولى لجانب واحد .. ويزداد عدد خلايا IGF-I فى منطقة النمو . وقد أدى هذا إلى إستنتاج أن الـ IGF-I يتم إنتاجه فى الخلايا الغضروفية المنقسمة بالقرص النامى إستجابة لهرمون النمو – وأن عدد الخلايا المحتوية على الـ IGF-I يرتبط مباشرة بعدد الخلايا الغضروفية المتشكلة والتى تم

تنبيهها محليا بواسطة آليات الإفراز الذاتى autocrine أو آليـات الإفـراز المحلـى paracrine أو كلاهما . ويسبب هرمون النمو إنتاج موضعى لـ IGF-I بـالقرص الغضروفى على مستوى كل من الـ m-RNA والبروتين . وأوضحـت الدراسـات المعملية (in vitro) على الخلايا الغضروفية أن كلا من هرمون النمو والـ IGF-I لها خلايا هدف مختلفة . وتأثيرات هرمون النمو على "الأنسجة المختلفة" يحتمـل أن يتوسطها إنتاج موضعى لـ IGF-I أو somatomedins أخرى .

هرمون النمو المفرز من النخامية يعتبر ضرورى للنمو الطبيعى فى الإنسـان وربما فى معظم الفقريات الأخرى . ويتم تنظيم إفراز هرمون النمـو عـن طريـق العوامل المنبهة لإفـرازه (سـوماتوكرينين **somatocrinin**) والمثبطـة لإفـرازه (سوماتوستاتين **somatostatin**) المفرزة من الـهيبوثالامس . وفـى الأشـخاص البالغين تؤدى زيادة إفراز هرمون النمو إلى الإصابة بمـرض تضخـم الأطـراف acromegaly . وينبه الـ IGF-I إفراز هرمون الـهيبوثالامس المثبـط لإفـراز هرمون النمو (somatostatin) ، كما يثبط بطريق مباشر إفراز هرمون النمو مـن النخامية . بجانب ذلك فإن حقن الـ IGFs فى بطين المخ يؤدى إلى نقص واضح فى إفراز هرمون النمو . ويوضح (**شكل ١٣-٥**) ملخص لتنظيم إفراز هرمـون النمـو وإنتاج السوماتوميدين (somatomedin) .

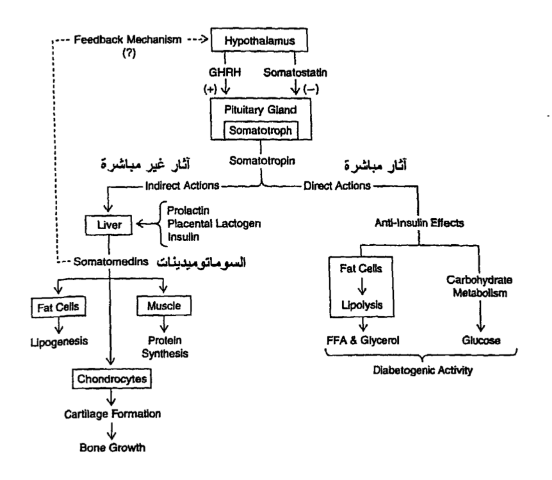
ويحدث هرمون النمو تأثيره على النمو بطريقة "غير مباشرة" عن طريق إنتـاج IGF-I من الكبد - وبعد ذلك يؤثر IGF-I على النمو عـن طريـق تـأثيره علـى الأنسجة العضلية والأنسجة الضامة وعلى أعضاء الجسم . وهناك هرمونات أخـرى (مثل هرمون البرولاكتين - ولاكتوجين المشيمة - والإنسولين) قد تحدث جزءا مـن تأثيرها المحفز للنمو من خلال تأثيرها على إنتاج الكبد للعوامل المشابهة للإنسـولين . وتجدر الإشارة إلى أن تركيب كل من البرولاكتين ولاكتوجين المشيمة تتمـاثل مـع تركيب هرمون النمو . تركيز العوامل المشابهة للإنسولين (IGF) يبقى عند المستوى الطبيعى فى الفئران الحوامل المنزوعة النخامية بالرغم من غياب هرمون البرولاكتين وهرمون النمو - لكن ينخفض مستوى العوامل المشابهة للإنسـولين عقـب الـولادة مباشرة . وهذا يدل على أن هناك عوامل مشابهة لهرمون النمو يحتمل أن تكون هامة فى إنتاج العوامل المشابهة للإنسولين خلال مراحل فسيولوجية محددة مثل الحمل .



شــكل (١٣-٥) : تنظيــم إفــراز هرمــون النــمو بواســطة السوماتوســتاتين والسوماتوكرينين.

هرمون النمو له "تأثير مباشر" على عدد الخلايا الهدف (بالإضافة لتأثيره علــى إنتاج الكبد للعوامل المشابهة للإنسولين) .. وأفعال هرمون النمو هذه تعتــبر مســببة

لمرض السكر diabetogenic . فعلى سبيل المثال ينبه هرمون النمو تحلل الدهـــون lipolysis وهذا يمد الجسم ببعض المواد اللازمة لتخليق السكر (مثل الجليســرول) – بجانب أنه يوفر إســتخدام جلوكوز الدم كمصدر للطاقـــة . شــــكل (١٣–٦) يبين التأثيرات المباشرة والغير مباشرة لهرمون النمو .

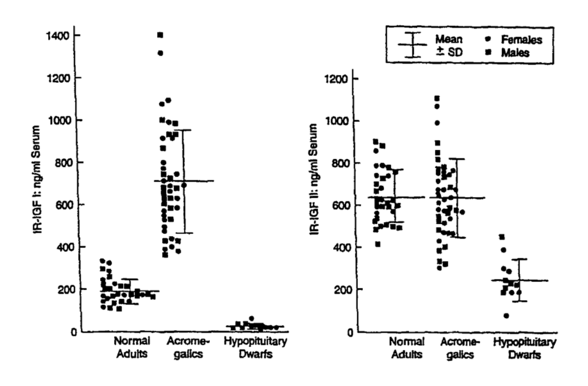


شكل (١٣–٦):ملخص للآثار المباشرة والغير مباشرة لهرمون النمو علـــى النمـــو والتمثيل الغذائي.

العلاقة بين مستوى هرمون النمو ومستويات IGFs بالبلازما موضحة فى **شكل** (١٣-٧) . وكما هو متوقع فإن الأشخاص المصابين بالتقزم الراجع لنقص نشاط النخامية يعانون أيضا من مستويات منخفضة جدا من IGF-I و IGF-II . أما الأشخاص المصابون بمرض تضخم الأطراف فعندهم مستويات عالية جدا من IGF-I فى حين أن مستوى IGF-II مماثل للطبيعى . وكما هو الحال مع IGF-I يعتمد إنتاج IGF-II أيضا على هرمون النمو – لكن تظهر هذه العلاقة فقط عندما تنخفض مستويات هرمون النمو عن الطبيعى . وتشير هذه النتائج إلى أن تنظيم إنتاج IGF-I يتم بطريقة مختلفة عن إنتاج IGF-II . بعض الأطفال قصار القامة الذين يعانون من نقص إفراز هرمون النمو التلقائى .. لكنهم يستجيبون لحقن هرمون النمو بزيادة إفراز IGFs فى الدم ، هؤلاء الأطفال يستفيدون من المعاملة بهرمون النمو أو IGF-I ويزداد معدل نموهم .

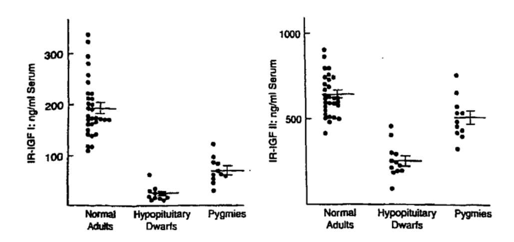
التقزم فى كلاب الشيبرد الألمانية قد ينتقل وراثيا كصفة متنحية بسيطة – وينشأ نتيجة نقص فى هرمون النمو مما يسبب نقص فى مستويات IGF-I فى الدم. ونقص النمو فى سلالة الفئران القزمة (المسماة little) راجع لنقص جزئى فى إنتاج هرمون النمو – كما أن نخاميات هذه الفئران لا تستجيب مطلقا لمنبه إفراز هرمون النمو (somatocrinin) .. لكن يمكن تنبيه إفراز هرمون النمو بواسطة dibutyryl cyclic AMP أو المواد التى ترفع مستويات cyclic AMP . هذه الملاحظات تشير إلى وجود قصور فى المرحلة المبكرة من إفراز هرمون النمو بواسطة السوماتوكرينين نتيجة خلل فى الإرتباط بالمستقبلات أو فى نقل الإشارة إلى داخل الخلية .

قصر القامة فى الأقزام الإفريقيين **African Pygmy** كان لغزا لعدة قرون. وقصر القامة فى هؤلاء الأقزام قد يكون راجعا لعدم إستجابة الأعضاء النهائية (الهدف) end organs لـ IGFs ، لكن لوحظ أيضا إنخفاض مستويات IGF-I فى دم هؤلاء الأقزام (**شكل** ١٣-٨) . وعلى عكس ما يحدث فى التقزم الراجع لإنخفاض نشاط النخامية فإن مستويات IGF-II توجد قريبة من التركيزات الموجودة فى الأفراد البالغة الطبيعيين . ولذا فإن المستويات الطبيعية من IGF-II غير كافية لتشجيع النمو الطبيعى فى حالة غياب IGF-I على الأقل فى الأقزام – وبذلك فإن دور IGF-II فى النمو غير واضح . وهذه الملاحظات عن الأقزام الأفريقيين تبدو متوافقة مع ما يحدث فى حالة التعرض لمستويات تغذية منخفضة.



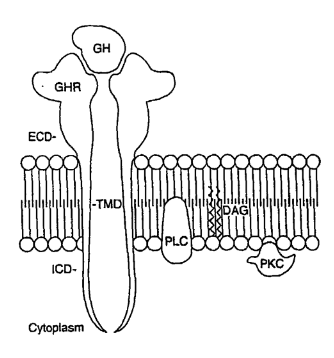
شكل (١٣-٧): تركيزات العوامل المشابهة للإنسـولين (IGF-I و IGF-II) فـى السيرم وعلاقتها بمستويات هرمون النمو فى الأشـخاص البـالغين الطبيعيين وفى حالة زيادة أو نقص نشاط النخامية.

يتم تنشيط مستقبلات هرمون النمو بعد إرتباط الهرمون بها وهذا ينشط النمـو وعمليات التحول الغذائى (الميتابوليزم) فى خلايـا العضـلات والعظـام والخلايـا الغضروفية . هذا المستقبل عبارة عن واحد من مجموعة المستقبلات الموجودة علـى أنواع مختلفة من الخلايا ، وهى عموما تؤدى إلى نمو وتشكل الخلايا . وتصنف كـل هذه المستقبلات كعائلة واحدة كبيرة تسـمى hematopoietic super- family . وكما هو الحال مع مسـتقبلات التيروسين كيناز tyrosine kinases فإن أعضـاء



شكل (١٣-٨): تركيزات العوامل المشابهة للإنسولين (IGF-I وIGF-II) في السيرم في الأشخاص الطبيعيين وفي حالة نقص نشاط النخامية وفي الأقزام الأفريقيين.

مجموعة المستقبلات هذه توجد مرتبة في ثلاث مقاطع وتشمل : مقطع رابط يبـ على سطح الخلية الخارجي extracellular domain (ECD) ، وقطعة واحدة تعبر الغشاء الخلوي transmembrane domain (TMD) ، ومقطع يبرز داخل الخلية intracellular domain (ICD) له وظيفة غير معروفة وهو غير متماثل داخل أفراد هذه المجموعة . وكما هو الحال مع مستقبل الـ tyrosine kinases فإن الآلية التي تنتقل بها المعلومات عبر الغشاء بعد إرتباط الهرمون مع المستقبل وتؤدي إلى حدوث الإستجابة الخلوية .. هذه الآلية غير معروفة بالضبط . كما أن طبيعة الرسل داخل الخلية intracellular messengers – إذا كانت موجودة – لم يتم تحديدها . وشكل (١٣-٩) يبين آلية عمل هرمون النمو .



شكل (١٣-٩):خطوات نقل إشارة هرمون النمو (شرح مفصل لمستقبل هرمون النمو مبين فى الفقرة السابقة).

ظاهرة لارون **Laron syndrome** هى خلل فى النمو بسبب صفة وراثية متنحية وتحدث نتيجة تكرار زواج الأقارب – والأفراد المصابة لا تستجيب لهرمون النمو . ويحدث تقزم فى هؤلاء الأفراد بالرغم من وجود تركيزات عالية من هرمون النمو فى الدم بجانب أن تركيب الهرمون لا يختلف عن تركيب هرمون النمو فى الأفراد الطبيعيين . مستويات IGF-I منخفضة بدرجة كبيرة فى دم هؤلاء الأفراد ولا يزيد مستويات IGF-I بعد الإعطاء الخارجى لهرمون النمو بالحقن . سبب ظاهرة لارون هو أن "الكبد لا تستجيب لهرمون النمو" الموجود بالدم نتيجة وجود "خلل فى مستقبلات هرمون النمو" – وتوجد هذه الظاهرة بدرجة أكبر فى الإناث .. حيث يحدث وفاة معظم الذكور المصابة فى المرحلة الجنينية المبكرة . كذلك قد يتأثر إفراز IGF-I بعوامل أخرى خلاف هرمون النمو – مثل الحالة الغذائية للفرد . فمثلا يمكن أن يؤدى الصوم أو سوء التغذية إلى مستويات منخفضة جدا من IGF-I .. وهذه

المستويات قد تزداد بعد عودة التغذية . ومن المحتمـــل أن قصـــور النمـــو الراجـــع لأمراض الكلى أو مرض السكر قد يكون نتيجة خلل فى إفراز IGF-I .

ويوجد بروتين رابط لهرمون النمو GH-binding protein (GH-BP) فـــى البلازما فى الإنسان – حيث أن ٤٠ – ٥٠ % من هرمون النمو الموجود فى الدم فى الإنسان الطبيعى ترتبط فى شكل معقد مع البروتين الرابط وهذا يمثل صورة تخزينيـة لهرمون النمو ويؤدى إلى تحديد كمية الهرمون المتاحة للإرتباط بالمستقبلات . ويبـدو أن تكوين البروتين الرابط للهرمون فى الإنسان هو نتيجة لقيام الإنزيمـــات المحللـــة للبروتين بفصل مستقبلات هرمون النمو من سطح خلايا الكبد . ومـــن المعلـــوم أن IGF-I يتواجد بكمية قليلة بصورة حرة فى البلازما فى حين أن معظمه يوجد علـــى شكل معقد مع بروتين رابط – وليس من المعلوم أيهما الصورة النشطة فسـيولوجيا . ومن المحتمل أن يعمل البروتين الرابط على التفاعل مع الخلايا الهدف وبالتالى يسهل توصيل الهرمون لمستقبلاته .

الأمان فى إستخدام هرمون النمو : أصبح من المقبول الآن إعطاء هرمون النمو كعلاج لقصر القامة **فى الأطفال** – لكن قد يستخدم الهرمون أحيانا فى حـــالات أخرى لا تعانى من نقص إفراز هرمون النمو . إعطاء الهرمون لهؤلاء الأفراد قـــد يزيد معدل نموهم لكن ليس من المعروف كيف سيكون تأثير الهرمون على طولـــهم النهائى عند البلوغ . كما توجد خطورة من إستخدام هرمون النمو لإحداث تغيرات فى نمو أشخاص لأغراض رياضية أو إجتماعية بدلا من إستخدامه لعلاج قصر القامة .

وتم إستخدام هرمون نمو الماشية المنتج بواسطة الهندسة الوراثيـــة (bovine GH, bGH) لإحداث زيادة فى إنتاج الأبقار من اللبن علـــى نطـــاق واســـع فـــى السنوات الأخيرة . وقد شكلت لجان مستقلة من المعـــاهد القوميـــة للصحـــة (NIH) الأمريكية لإقرار مدى الأمان فى إستخدام هرمون النمو البقرى bGH على صحـــة الإنسان . وقد قررت هذه اللجان أن القيمة الغذائية وتركيب اللبن واللحم من الأبقـــار المعاملة بهذا الهرمون تتماثل مع تلك الناتجة من الأبقار الغير معاملة . كما وافقـــت منظمة الأغذية والأدوية (FDA) الأمريكية على إستخدامه وقررت أن هذا الإستخدام ليس له مخاطر على صحة الحيوان المعامل أو المستهلكين . لهذا فإن هرمون النمـــو المخلق وراثيا يمكن إستخدامه كتقنية حديثة لزيادة الكفاءة الإنتاجية لحيوانـــات اللبـــن واللحم .

هرمون الإنسولين Insulin

الدور الرئيسى لهرمون الإنسولين هو تنظيم تمثيل الكربوهيدرات فى الإنسان وغيره من الفقريات – لكنه يؤثر أيضا بدرجة كبيرة على عمليات النمو فى الحيوان والإنسان . فعلى سبيل المثال ينخفض معدل النمو فى الأطفال المصابين بمرض السكر على الرغم من وجود مستوى طبيعى لهرمون النمو – فى حين تحدث زيادة فى طول قامة الأطفال المولودين لأمهات مصابة بتضخم فى جزر لانجرهانز وزيادة فى إفراز الإنسولين . وهذا ليس مستغربا إذا وضعنا فى الإعتبار التماثل فى التركيب بين الإنسولين والـ IGFs ومستقبلاتهم . ومن المؤكد وجود دور للإنسولين كمشجع للنمو – ومن المعروف حدوث زيادة فى هدم البروتين عند غياب الإنسولين . ولا بد من تواجد الإنسولين لكى يؤدى هرمون النمو دوره البنائى الكامل – ويعزى ذلك إلى أن الإنسولين له دوره الفعال فى إدخال الجلوكوز للعضلات ليمد الخلايا بالطاقة اللازمة لبناء البروتين . كما يزيد الإنسولين من إندماج الأحماض الأمينية فى العضلات وهذا الفعل لا علاقة له بتأثير الإنسولين على تمثيل الجلوكوز . ويرجع ذلك إلى تأثير مباشر للإنسولين على زيادة دخول الأحماض الأمينية إلى الخلايا – وكذلك إلى أثر الإنسولين على زيادة قدرة الريبوسومات على ترجمة m-RNA لتخليق البروتين .

ومن المعروف أن التركيزات العالية من الإنسولين (كما يحدث فى حالة عدم الإستجابة للإنسولين) تنبه النمو الكلى للجسم عن طريق إرتباط الإنسولين بتجاذب منخفض مع مستقبلات الـ IGFs . وفى هذه الحالات يوجد نقص فى مستقبلات الإنسولين فى حين أن أعداد مستقبلات IGFs تكون طبيعية . والمستويات العالية من الإنسولين فى الدم تسبب زيادة فى نمو الأطراف وتضخم الكلية وغدد الأدرينال بسبب تداخل الإنسولين مع مستقبلات IGFs (**شكل ١٣-٤**) .

هرمون البرولاكتين Prolactin (PRL)

فى أنثى الثدييات يلعب هرمون البرولاكتين دورا هاما فى تخليق اللبن – وهذه الوظيفة تتطلب وجود غدد لبنية نامية ومتطورة . ونظرا للتشابه فى التركيب بين هرمون البرولاكتين وهرمون النمو فليس مستغربا أن يكون الكثير من تأثيرات البرولاكتين لها علاقة بالنمو خصوصا تلك المشتركة فى عمليات التناسل .

وهرمون البرولاكتين (بجانب الإستروجينات وإستيرويدات الأدرينال) لازم لنمو قنوات الثدى خلال مرحلة ما قبل وبعد البلوغ لتكوين الغدد الثديية المكتملة فى الأنثى الناضجة . وزيادة إفراز البرولاكتين حتى فى غياب كميات كافية من الإستروجينات (كما يحدث فى حالة وجود أورام مفرزة للبرولاكتين فى الرجال أو فى النساء بعد توقف الطمث) غالبا ما تؤدى إلى تضخم الثدى . كما ينبه البرولاكتين إنتاج السوماتوميدينات somatomedins بواسطة كبد الفئران – ولهذا فمن المحتمل أن يؤثر على النمو العام للجسم عن طريق فعل مشابه لفعل هرمون النمو .

كما أن لهرمون البرولاكتين تأثيرات هامة "منشطة للجهاز المناعى" – حيث يعتبر بمثابة عامل نمو للخلايا الليمفاوية ويزيد من الإستجابات المناعية لخلايا T(T-cells). كما يتم تخليق وإفراز هرمون البرولاكتين بواسطة خلايا الدم وحيدة النواة – ولهذا فهو يمكن النظر إليه على أنه "عامل نمو ذاتى الإفراز autocrine growth factor" لتكاثر الخلايا الليمفاوية . ومن المعروف أنه فى آليات الإفراز الذاتى تكون للخلية القدرة على إفراز الهرمون وعلى الإستجابة له بواسطة مستقبلات متخصصة .

لهرمون البرولاكتين أيضا تأثيرات مباشرة على نمو ووظائف الغدد الجنسية (المبيض والخصية) ، وفى بعض الحالات يؤثر على الغدد الجنسية من خلال تعديل عمل الهرمونات المنشطة للغدد الجنسية gonadotropins . وفى الفقريات الغير ثديية يوجد لهرمون البرولاكتين تأثيرات لها علاقة بالنمو : مثل تنشيط نمو الذيل والخياشيم فى البرمائيات ، وإعادة نمو أطراف السمندل salamander ، وإعادة نمو الذيل فى السحالى . كما أن التغيرات التركيبية العديدة التى تحدث فى جلد السمندل عند إندفاعه فى الماء (water-drive) تحتاج إلى هرمون البرولاكتين . كما أنه يسبب نمو الحوصلة اللبنية crop-sac فى الحمام ، وكذلك تنظيم التغيرات فى خلايا البشرة عند رقاد اليمام على البيض .

هذا ويوجد تشابه كبير فى أجزاء المستقبلات الموجودة خارج أو داخل الخلية لهرمون البرولاكتين وهرمون النمو مما يدل على نشأتهما من أصل واحد . وكما هو الحال مع هرمون النمو لم يتم التوصل إلى الآلية التى تستخدم لنقل إشارة هرمون البرولاكتين إلى داخل الخلية . ومن المعروف أنه لا يوجد تأثير واضح لهرمون البرولاكتين على cyclic AMP – أو cyclic GMP – أو inositol

phospholipids – أو عمليات الفسفرة – أو أيونات الكالسيوم – أو ممر الأيونات . كما أن مستقبلات البرولاكتين وهرمون النمو ليست tyrosine kinases

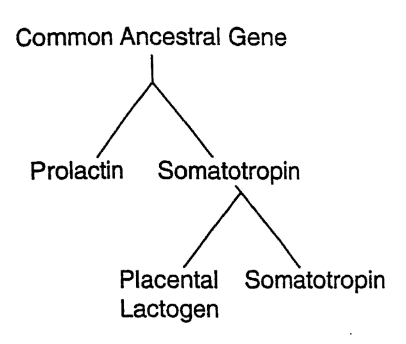
لاكتوجين المشيمة Placental Lactogen (PL)

خلال فترة الحمل تفرز المشيمة هرمونات تدعم وظائف النخامية وغدد الأم الجنسية. فبالإضافة لإفراز هرمون المشيمة المنشط للغدد الجنسية chorionic gonadotropin وعدة هرمونات إستيرويدية ، تخلق المشيمة وتفرز أيضا هرمون chorionic somatomammotropin . ورغم أن الأخير يماثل هرمون النمو فىالتركيب إلا أنه ليس له نشاط معنوى مشجع للنمو – ولكن له تأثير كبير على الغدد اللبنية ولذا سمى أيضا بلاكتوجين المشيمة (PL) . فى الإنسان يظهر لاكتوجين المشيمة فى دم الأم الحامل مبكرا بعد ستة أسابيع من الحمل ويصل لتركيز يبلغ ثلاثة أضعاف تركيز هرمون النمو فى الدم خلال الثلث الثانى من فترة الحمل second trimester . ويتم تخليق لاكتوجين المشيمة بخلايا التروفوبلاست الطلائية syncytiotrophoblastic epithelial cells الموجودة بخملات كوريون المشيمة .

لاكتوجين المشيمة يزيد من دخول الكبريت إلى غضاريف الفئران منزوعة النخامية فى الحيوان الحى (in vivo) وفى التحضيرات المعملية (in vitro). كما ينبه أيضا نمو وتخليق بروتين اللبن فى أنسجة الغدد اللبنية فى الفأر (in vitro) . كما ينشط الهرمون أيضا تطور وإنضاج خصيات الفئران الغير ناضجة المتقزمة وراثيا . وأفعال الهرمون هذه تماثل بيولوجيا فعل هرمون البرولاكتين الآدمى . ويحاكى هرمون لاكتوجين المشيمة فى فعله فعل هرمون النمو على معظم أنسجته الهدف لكن بفاعلية تقل كثيرا عن فاعلية هرمون النمو النخامى . هذا ولا توجد دلائل على أن هرمون لاكتوجين المشيمة يمكنه أن يزيد من النمو فى الطول فى الأقزام الذين يعانون من نقص نشاط الغدة النخامية . وكما هو متوقع فإن هذا الهرمون قد وجد ليلعب أدوارا محددة لها علاقة بالحمل والتناسل . وإفراز الهرمون فى المرأة خلال الثلث الثانى من الحمل قد يعضد من فعل هرمون جونادوتروبين المشيمة choriogonadotropin على الجسم الأصفر فى طور الإضمحلال .

والدور الرئيسى لهرمون لاكتوجين المشيمة هو تنبيه تطور الغدد الثديية أثناء فترة الحمل دون أن يكون له دور حقيقى فى إفراز اللبن – لكن البرولاكتين المفرز من النخامية هو الذى يحدث بدء إفراز اللبن بعد الولادة مباشرة. كذلك فمن المحتمل أن يقوم لاكتوجين المشيمة بتغيير ميتابوليزم الأم بهدف توفير إمدادات كافية للجنين من الجلوكوز والأحماض الأمينية والمعادن خلال الجزء الأخير من الحمل الذى تزداد فيه كثيرا الإحتياجات اللازمة لنمو الجنين . وخلال النصف الثانى من فترة الحمل يعتبر لاكتوجين المشيمة واحدا من العوامل العديدة التى تضاد فعل الإنسولين فى دم الأم – مما يسهل إتاحة الجلوكوز والأحماض الأمينية للجنين . وبهذا الفعل يمكن إعتبار إفراز المشيمة لهذا الهرمون بمثابة منبه "غير مباشر" لنمو الجنين فى الرحم . كما قد يكون للهرمون تأثير منبه "مباشر" على نمو الجنين – حيث وجد أن لاكتوجين المشيمة المتحصل عليه من الأغنام ينشط تخليق الجليكوجين فى خلايا كبد أجنة الفئران والأغنام كما ينبه دخول aminoisobutyric acid إلى عضلات الحجاب الحاجز فى أجنة الفئران . كما ينبه الهرمون أيضا نشاط ornithine decarboxylase فى كبد أجنة الفئران وإفراز السوماتوميدين من أنسجة الأجنة والبالغين . كل هذه الملاحظات تشير إلى أن للاكتوجين المشيمة دورا فى نمو وتطور الأجنة (**شكل ١٣–٥**) .

كل من البرولاكتين وهرمون النمو فى الإنسان عبارة عن سلسلة واحدة من عديد الببتيدات تحتوى على ١٩١ حمض أمينى وكل منهما به رابطتين من ثنائية الكبريت . كما يتماثل تركيبهم الأولى بدرجة ٨٥ % حيث يتطابق ١٦٢ حمض أمينى فى كل منهما وتحتل نفس المواقع فى المركبين . وهذه الدرجة الكبيرة من التماثل فى التركيب بين لاكتوجين المشيمة الآدمى (hPL) وهرمون النمو فى الإنسان وفى الأغنام يدل على أن السلسلة الببتيدية نشأت من حدوث إزدواج حديث نسبيا لجين هرمون النمو (**شكل ١٣–١٠**) بدلا من جين البرولاكتين . هذا ولقد وجد لاكتوجين المشيمة مماثل مناعيا لـ hPL فى بلازما عدة ثدييات منها القرود والماعز والأبقار والأغنام والهامستر . وبصفة عامة يبدأ مستوى لاكتوجين المشيمة فى الإرتفاع عند أو قبل منتصف فترة الحمل وغالبا ما يظل المستوى مرتفعا حتى الولادة .



شكل(١٣-١٠): نظرية نشوء وتطور هرمونات النمـــو والـــبرولاكتين ولاكتوجيـــن المشيمة.

□ □ □

العوامل المنبهة لنمو الأعصاب

Neurotropic Growth Factors

هناك عدة عوامل نمو ببتيدية تعمل على تنظيم تشكل ونمو كلا الجهاز العصبـــى المركزى والجهاز العصبى الطرفي . والأســـاس المرضـــى لواحـــد أو أكـــثر مـــن الإختلالات العصبية مثل مرض فقد الذاكرة (الزهـــايمر Alzheimer) لـــه علاقـــة بعوامل النمو العصبية هذه .

١. عامل نمو الأعصاب Nerve Growth Factor (NGF) :

يزداد نمو وتشكل المكونات الحسية والحركية للجهاز العصبى الطرفى بواســطة عوامل تفرزها أنسجتها الهدف السطحية .. بجانب ذلك فإن الإتصال العصبى الكـــامل

والمواد الداعمة التى تفرزها النهايات العصبية تعتبر أساسية للتطور الطبيعى لهذه الأنسجة الهدف . وتوجد أدلة عديدة تشير إلى أن رسل كيميائية معينة تعتبر ضرورية فى هذه العلاقة المتبادلة بين الأعصاب والأنسجة الهدف .

أول هذه المواد سمى عامل نمو الأعصاب (NGF) والذى عزل من بعض الأورام الليفية فى الفأر mouse sarcomas – كما وجد أيضا فى سم الثعبان وفى الغدد اللعابية تحت الفكين لذكور الفئران البالغة . يتم تخليق NGF داخل الخلايا الأنبوبية tubular cells لغدد تحت الفك ويعتمد إنتاجه على الأندروجين – وترتفع مستويات NGF بالغدد اللعابية فى أنثى الفأر خلال فترات الحمل والرضاعة عندما ترتفع مستويات الأندروجين . وعند إعطاء هرمون التستستيرون لإناث الفئران تتضخم الخلايا الأنبوبية ويرتفع بدرجة كبيرة محتوى الغدد اللعابية من الـ NGF . وبالعكس يؤدى خصى ذكور الفئران إلى إضمحلال الخلايا الأنبوبية وإنخفاض حاد فى محتوى الغدد اللعابية من الـ NGF .

وقد اكتشف مبكرا أن الغدد اللعابية تحت الفك فى الفئران تخلق وتفرز فى اللعاب كميات كبيرة من NGF وأن تخليق هذا الجزئ البروتينى يخضع لتحكم هرمونى التستستيرون والثيروكسين وأن تركيز الـ NGF فى لعاب ذكور الفئران يبلغ ١٠ أضعافه فى الإناث – لكن كل هذه المعلومات ظلت غير مفهومة لفترة طويلة. أضف إلى هذا أن محاولات إثبات وجود الجزئ فى الدم لم تنجح – وأن نزع الغدد اللعابية من ذكور الفئران (الذى يحرم الفئران من كميات كبيرة من NGF) لم يؤد إلى تأثيرات ضارة على الخلايا العصبية السمبثاوية والحسية . كل هذه المعلومات لم تعضد نظرية أن الـ NGF من اللعاب يجد طريقه للخلايا الهدف . النظرية البديلة نشأت من تجارب عزلت فيها ذكور الفئران البالغة لمدة ٦ – ٩ أسابيع ثم تم تجريبيا إحداث معارك بينها . وقد أدى هذا إلى إفراز قدر كبير من NGF إلى الدم .. والذى يمكن منعه عن طريق نزع الغدد اللعابية . وحيث أن حقن الـ NGF يؤدى إلى زيادة فى وزن وحجم غدد الأدرينال وإلى تنبيه تخليق إنزيم tyrosine hydroxylase وهو الإنزيم المحدد فى تخليق كاتيكولات الأمين – كل هذا يشير إلى أن إفراز الـ NGF فى اللعاب هو أداة هامة لآليات الدفاع أو الهجوم فى ذكور الفئران عندما تشترك فى قتال مع أفراد من نفس الجنس .

الخلايا الهدف الأساسية للـ NGF هى الخلايا العصبية السمبثاوية بعد العقد العصبية والتى تستجيب لهذا العامل طوال الحياة . حقن أجسام مضادة للـ NGF فى الفأر حديث الولادة أو فى جنين الكتكوت يسبب هدم كامل تقريبا للجهاز العصبى السمبثاوى . وهذا يدل على أن هناك NGF يفرز داخليا وهو ضرورى لتطور الجهاز العصبى السمبثاوى وكذلك للمحافظة على سلامة خلايا الجهاز السمبثاوى طوال الحياة .

الـ NGF فى لعاب الفأر عبارة عن جزئ معقد التركيب يتكون من ثلاث وحيدات subunits من السلاسل الببتيدية (ألفا α ، بيتا β ، جاما γ) وكل من هذه الوحيدات عبارة عن زوج من الجزيئات المتطابقة . يرتبط زوج وحيدة (بيتا) مع بعضه بواسطة روابط غير تساهمية noncovalent bonds . والوحيدة بيتا فقط هى التى تحتوى على نشاط منبه لنمو الأعصاب . ويعتمد النشاط البيولوجى للـ NGF على التركيب المزدوج dimeric للجزئ . ويخلق الـ NGF كبادئ precursor ببتيدى يسمى pro-NGF .. ويتم بعد ذلك فصل سلاسل بيتا الفردية بواسطة الوحيدة جاما (γ) التى تعتبر بمثابة إنزيم endopeptidase . كذلك فإن الوحيدات ألفا (α) ربما تلعب أدوارا فى المحافظة على سلامة معقد جزئ الـ NGF فى الحبيبات الإفرازية .

ويوجد تماثل فى التركيب بين الـ NGF وبادئ الإنسولين **proinsulin** – كما يوجد تماثل كبير فى النشاط البيولوجى لكلا المركبين . وكلاهما يرتبط فى البداية مع غشاء الخلية مما ينتج عنه إسراع فى العمليات البنائية المسببة لنمو الخلايا مثل تخليق الـ RNA وتكوين الـ polysomes وتخليق البروتين والليبيدات . ويمكن إعتبار الـ NGF على أنه هرمون نشأت جيناته من سلف جين بادئ الأنسولين – لذا فإن آلية عمله على الخلايا العصبية تتماثل مع آلية عمل الإنسولين على أنسجته الهدف . ويستطيع الإنسولين وبادئ الإنسولين أن يتنافسا بدرجة محدودة مع NGF على إرتباطه بمستقبلاته .

بعد الإرتباط المبدئى لـ NGF مع غشاء الخلية يتم إدخاله إلى جسم الخلية بالنقل المحورى المضاد لإتجاه النقل الطبيعى retrograde axonal transport . والجدير بالذكر أن الإنسولين يتم إدخاله إلى خلاياه الهدف بطريقة مماثلة ليحدث تأثيراته الفسيولوجية . إرتباط الـ NGF يكون فقط مع مستقبلاته بسطح الخلايا

الهدف لأن الأعصاب الحركية التى تستطيع إدخال ونقل سم التيتانوس تفشل فى إدخال الـ NGF . وبالمثل فإن الأعصاب الباراسمبثاوية الكولينرجية (والتى تماثل الأعصاب الحركية فى أنها لا تستجيب للتأثيرات البيولوجية للـ NGF) لا تستطيع نقل الـ NGF .

تأثيرات NGF على الخلايا العصبية تشمل تخليق إنزيمات معينة مثل tyrosine hydroxylase و dopamine β-hydroxylase الذين يشتركان فى نقل الإشارات العصبية الأدرينرجية . وينبه NGF نمو الليفة العصبية وهو فعل لا يعتمد على RNA .. مما يشير إلى أن أثر الـ NGF على نمو الليفة العصبية يحدث عن طريق فعل إختيارى على مرحلة معينة من تخليق البروتين تالية لعملية النسخ transcription . إنزيم ornithine decarboxylase يعتبر الإنزيم المحدد فى تخليق عديد الأمينات polyamines ويلعب دورا هاما كمنظم للإنقسام ونمو الخلية – وحقن NGF فى بطين المخ يؤدى إلى زيادة كبيرة فى نشاط هذا الإنزيم .. كما أن هرمونات قشرة الأدرينال لازمة ليقوم الـ NGF بزيادة نشاط هذا الإنزيم .

ومن الواضح أن وظيفة الـ NGF هى إستمرار نشاط وحياة الأعصاب السمبثاوية والخلايا العصبية الحسية الشوكية خلال فترات محددة من تطورها . كما يتحكم فى توجيه نمو الألياف العصبية السمبثاوية فى إتجاه أنسجتها الهدف . وبصرف النظر عن إسمه فإن NGF لا يسبب إنقسام الخلايا العصبية – لكن يوجه نمو الألياف العصبية ويرشدها إلى أعضائها الهدف .. ويشجع إستمرار حياة مجموعات قليلة فقط من الخلايا العصبية والتى تشمل الأعصاب السمبثاوية والأعصاب الحسية .

كذلك قد يكون للـ NGF دورا فسيولوجيا كعامل منبه لنمو الأعصاب فى الجهاز العصبى المركزى للثدييات .. لأن هناك دلائل على إحتواء المخ على NGF ، والـ NGF(m-RNA) ، ومستقبلات للـ NGF ، وعلى خلايا عصبية مستجيبة للـ NGF . ويبدو أن أحد وظائف الـ NGF بالجهاز العصبى المركزى هو تنظيم تشكل النموات الخارجة من الأعصاب الكولينرجية الموجودة فى أنوية مختلفة بقاعدة المخ الأمامى . كما يمنع الـ NGF إضمحلال الخلايا العصبية الكولينرجية الموجودة بالفاصل الوسطى بمخ الفأر والذى يحدث فى العادة عقب قطع محاور هذه الخلايا العصبية . الفئران المصابة lesioned تعانى من عجز فى التعلم والذاكرة – ويؤدى حقن الـ NGF بمخ هذه الفئران إلى التغلب على عجز الذاكرة ربما من خلال منع

إضمحلال هذه الخلايا العصبية . هذا وهناك أمل فى إمكانية منـــع تدهـــور الخلايـــا العصبية الكولينرجية فى مخ مرضى فقد الذاكرة (الزهـــايمر Alzheimer) أو فـــى التقليل من أعراض المرض عن طريق العلاج بالـــ NGF أو ببعض العقاقير التـــى تحاكى نشاط الـــ NGF فى المخ .

٢. عوامل أخرى منبهة لنمو الأعصاب
Other Neurotropic Factors:

نظرا لتعدد أنواع الخلايا العصبية فقد تم عزل أنواع أخرى عديدة من عوامـــل نمو الأعصاب.

(أ) عائلة عامل نمو الأعصاب ومســتقبلاتها The NGF Family and its Receptors : العائلة الجينية للعوامل المنبهة للأعصاب تشمل : عـــامل نمو الأعصـــاب (**NGF**) ، وعـــامل المـــخ المنبـــه للأعصـــاب brain-derived neurotropic factor (**BDNF**) ، ومنبه الأعصـــاب رقـــم ٣ neurotropin-3 (**NT-3**) ، ومنبه الأعصاب رقم ٤ (**NT-4**) neurotropin-4 . وقد وجد حديثا فى الثدييات (**NT-5**) ويعتقد أنه نظير NT-4 الذى وجد فى الضفـــدع . وتنتـــج هـــذه العوامل بكميات محدودة فى الأنسجة الهدف وتتوسط التفاعلات الخلوية المنظمة لحياة الخلايا العصبية أثناء فترة موت هذه الخلايا التى تحدث طبيعيا خلال مرحلة تطورها. وتحتوى هذه العوامل على ١١٥ – ١٣٠ حمض أمينى وتشترك فـــى ٥٠ % علـــى الأقل من تتابع الأحماض الأمينية بها .

(ب) عامل العضو الـــهدف المنبـــه للأعصـــاب Target-derived Neurotropic Factor : معالجة أجنـــة الدجـــاج بمســـتخلصات غـــير نقيـــة أو نقية جزئيا من الأرجل الخلفية لأجنة (عمرها ما بين ٨ – ٩ أيام) وذلك خلال فترة موت الخلايا الذى يحدث طبيعيا (من اليوم ٥ – ١٠) .. ينقذ عددا كبيرا من الخلايـــا العصبية الحركية **motoneurons** من الاضمحلال – وتتوقف هذه الإستجابة علـــى حجم الجرعة المعطاة . وإعطاء هذه المستخلصات لم يؤثر على حياة الخلايا العصبية الحسية والسمبثاوية والباراسمبثاوية . أما حقن هذه المستخلصات من الأرجل الخلفيـــة يوميا فيقلل جزئيا موت عدد كبير من الخلايا العصبية الحركية الذى يحـــدث عقـــب

الإزالة المبكرة للأرجل الخلفية (عضو هدف). وتدل هذه النتائج على وجود عامل منبه للأعصاب ينتج من عضو هدف ويشترك فى المحافظة على حياة الخلايا العصبية الحركية فى الحيوان الحى (in vivo) .

(جـ) الإنسولين وعوامل النمو المشابهة للإنسولين Insulin and IGFs : تحتاج عدة أنواع من الخلايا إلى الإنسولين والـ IGF-I و IGF-II لكى يتم نموها وتكاثرها على أكمل وجه . هذه العوامل تنشط أيضا تكاثر الخلايا الجرثومية السمبثاوية sympathetic neuroblasts المنماة معمليا مما يعنى أن لها دورا منظما تلعبه خلال دورة إنقسام الخلايا العصبية الجنينية (neuroblasts) التى تحدث خلال مراحل تطور الجنين . وعندما يحدث تشكل نهائى للخلايا العصبية فإنها تتوقف عن الإنقسام – ومع هذا فإن أغشية هذه الخلايا تحتوى على مستقبلات للإنسولين والـ IGF-I و IGF-II . وقد أكتشف وجود هذه العوامل الثلاثة بالمخ التام النضج بإستخدام الطرق الكيميائية المناعية – لكن الـ IGF-II هو أكثر هذه العوامل وفرة بالمخ . وتشير هذه الملاحظات إلى أن الأنسولين والـ IGFs تلعب أيضا دورا فى الجهاز العصبى الناضج .. وهذا الدور يتضمن المحافظة على وظيفة وحياة الخلايا العصبية .

٣. الموت الطبيعى للخلايا Apoptosis :

عبارة عن طريقة تموت فيها الخلايا وتنفصل عن الأنسجة كخلايا فردية . وهذه الحالة يمكن النظر إليها على أنها مضادة للإنقسام الجسمى للخلايا mitosis ومساوية له فى القوة – ولذا فهى تلعب دورا أساسيا فى المحافظة على أنسجة متجددة . ويرجع لهذه العملية معظم أو كل الموت المبرمج للخلايا المسئول عن إعادة تشكيل الأنسجة remodeling خلال تطور الحيوانات الفقرية . كما أنه هو المسئول عن الفقد فى الخلايا الذى يصاحب إضمحلال الأنسجة فى البالغين نتيجة نقص الإفراز الهرمونى والمنبهات الأخرى – وعن الموت الفسيولوجى لخلايا الأنسجة بعد إنتهاء مدة حياتها. وهذا التوازن الداخلى فى عدد الخلايا يتم إنجازه عن طريق وجود أو غياب هرمونات معينة أو عوامل نمو مثل الـ NGF . وتحلل الخلايا الليمفاوية lymphocytolysis تحت تأثير الجلوكوكورتيكويدات يعطى مثلا جيدا على موت الخلايا تحت تأثير هرمونى – وهذا الموت الذى له سبب فسيولوجى يختلف تماما عن

الموت الموضعى بالنسيج الحى necrotic death والذى ينشأ عن الإصابة بالصدمات trauma . العقاقير التى تثبط تخليق البروتين تمنع موت الخلايا apoptosis مما يشير إلى أن هذا الموت المبرمج للخلايا يتطلب وجود بروتينات معينة تسمى البروتينات الإنتحارية (suicide proteins) .

□ □ □

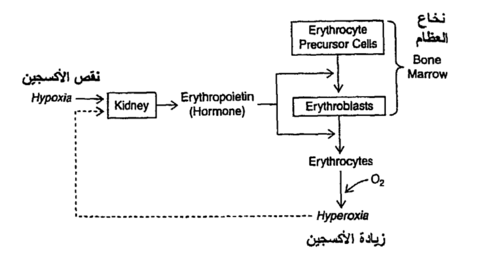
عوامل النمو المنشطة لتكوين الدم
Hematopoietic Growth Factors

عملية تكوين الدم hematopoiesis هى عملية تجديد وإحلال لخلايا الدم التى إنتهت مدة حياتها بالإضافة إلى تكوين باقى عناصر الدم المخلقة formed elements . عملية تخليق كرات الدم الحمراء erythropoiesis هى جزء من هذه العملية الأكبر وتشمل فقط الخطوات التى تبدأ من ظهور الخلايا المولدة لخلايا الدم الحمراء (erythroid **progenitor** cells) وتنتهى بتكوين خلايا الدم الحمراء الكاملة النضج . وينظم تشكل وإنتاج خلايا الدم الحمراء والبيضاء بواسطة عدد من الهرمونات :

١. الإرثروبويتين Erythropoietin :

عدد خلايا الدم الحمراء ثابت إلى حد كبير فى الإنسان البالغ . فالشخص الذى يبلغ وزنه ٧٠ كجم به حوالى ٢,٣ × $١٠^{١٣}$ خلية دم حمراء – وتحت الظروف الطبيعية تخلق خلايا الدم الحمراء فى الجسم بمعدل يبلغ حوالى ٢,٣ × $١٠^{٦}$ خلية فى الثانية. ويؤدى تواجد الإنسان على إرتفاعات عالية (نقص الأكسجين hypoxia) إلى زيادة تخليق خلايا الدم الحمراء – بينما يؤدى إرتفاع تركيز الأكسجين hyperoxia إلى نقص فى تخليق خلايا الدم الحمراء . وقد اكتشف وجود عامل منشط لتخليق خلايا الدم الحمراء نتيجة تجارب توصيل الدورة الدموية بين فأرين (parabiotic experiments) ثم تعريض فأر لنقص فى الأكسجين .. وقد أدى هذا إلى زيادة تخليق خلايا الدم الحمراء فى الفأر الآخر . كذلك فإن نقل بلازما من حيوانات مصابة بفقر الدم إلى حيوانات عادية تسبب زيادة فى تخليق خلايا الدم الحمراء فى الحيوان العادى . وقد دلت هذه التجارب على وجود عامل فى الدم منشط لتخليق خلايا الدم

الحمـــراء **erythropoietin (EP)** أو erythrocyte- (poietin = to make) stimulating factor . ويرتفع تركيز الإرثروبويتين فى الدم نتيجة للظروف التـــى تسبب نقص الأكسجين فى الأنسجة .. ويقل نتيجة للظـــروف التـــى تســبب زيـــادة الأكسجين فى الأنسجة . المواد أو الهرمونات التى تزيد معدل التمثيل الغذائى وبالتالى زيادة إستهلاك الأكسجين مثل هرمونات الدرقية ، أو العقاقير مثـــل dinitrophenol (وهو يعارض الفسفرة التأكسدية) تسبب حالة مؤدية إلى زيادة الإحتياج للأكســـجين . وتحت هذه الظروف ينتج الإرثروبويتين الذى يسبب زيـــادة تخليـــق خلايـــا الـــدم الحمراء. ولذا يمكن القول أن النسبة بين ما هو متاح من الأكسجين وبين الإحتياجـــات الفعلية منه هى المحددة لمستوى تكوين الإرثروبويتين وبالتالى تنشيط تخليق خلايـــا الدم الحمراء (شكل ١٣-١١) .



شكل (١٣-١١):شكل تخطيطى لتكوين وآثار العامل المنشط لتخليـــق خلايـــا الـــدم الحمراء Erythropoietin .

الفئران المنزوع منها الكليتين لا تستجيب لنزف الدم منـــها phlebotomy أو عند إحداث تكسير خلايا الدم بها .. بزيادة إنتاج الإرثروبوييتين على عكس ما يحدث فى الفئران السليمة . وفى الإنسان توجد مسويات منخفضة من الإرثروبوييتيـــن فـــى سيرم دم مرضى الفشل الكلوى .. لكن يرتفع المستوى فى الدم بعد عملية نقل ناجحـة للكلى . هذا وقد وجد أن خلايا الكلية النامية فى مزارع خـــارج الجســم (in vitro) تنتج الإرثروبوييتين مما يدل على أن الكلية هى مصدر العامل المنشط لتخليق خلايـــا الدم الحمراء . وتنخفض مستويات الإرثروبوييتين بعد نزع الغدة النخاميـــة وتـــزداد المستويات إستجابة لإعطاء هرمون النمو (كما هو الحال مع IGFs) . وبالمثل تنبـــه الهرمونات الذكرية إنتاج الإرثروبوييتين . وحقن الفأر الطبيعى بالأجســـام المضـــادة للإرثروبوييتين يخفض عملية تكوين خلايا الـــدم الحمـــراء ممـــا يدعـــم نظريـــة أن الإرثروبوييتين هو المنظم لإنتاج خلايا الدم الحمراء.

تأثير الإرثروبوييتين على خلايا نخاع العظام المولدة لخلايا الدم الحمراء تحدث عن طريق إرتباطه مع مستقبلات الإرثروبوييتين (EPR EP-receptors,) بـــهذه الخلايا . وتختلف إستجابة الخلايا المولدة لخلايا الدم الحمراء خلال المراحل المبكـرة من تطورها عنها خلال مراحل تطورها المتأخرة . ويرجع ذلك إلى حقيقة أن تعبـــير هذه الخلايا إما أن يكون مبتورا (T) truncated (EPR-T) كما هـــو الحـــال فـــى المراحل المبكرة من التطور– أو يكون تعبيرها بكـــامل طولـــها (F) full-length (EPR-F) كما هو الحال فى المراحل المتأخرة من التطور . معظم الخلايا المولـــدة لخلايا الدم الحمراء خلال مراحل تطورها المبكرة (تعبيرهـــا EPR-T) قـــد تمـــوت طبيعيا (apoptosis) – أما الخلايا المولدة لخلايا الدم الحمراء فى مراحل تطورهـــا المتأخرة (تعبيرها EPR-F) فقد تعيش وتتشكل إلى خلايا دم حمـــراء ناضجـــة فـــى وجود نفس التركيزات من الإرثروبوييتين . ولذا يمكن القول أنه توجد تحت الظروف الطبيعية آلية تؤدى إلى فقد الكثير من الخلايا المولدة لخلايا الدم الحمراء فى المراحل الأولى من تطورها .. ولكنها تساعد على تكوين مخزون كبير من الخلايـــا المولـــدة لخلايا الدم الحمراء فى المراحل المتأخرة من التطور والتى يمكن تحريكها بســـرعة للمحافظة على عدد خلايا الدم الحمراء إستجابة لنزيف مفاجئ أو لحدوث نقص فـــى الأكسجين .

ويوجد داخل الكلية جهاز إحساس sensor للأكســـجين يقـــوم برصـــد كميـــة الأكسجين المتاحة – ويتم ترجمة ذلك بتعديل معدل إنتاج الإرثروبوييتين . التغـــيرات

فى تدفق الأكسجين تحس به الخلايا الطلائية الأنبوبية tubular epithelial cells .. ثم ينتقل هذا إلى الخلايا البطانية للأوعية الدموية المجاورة للخلايا الأنبوبية peritubular endothelial cells – مما يسبب تنشيط جين الإرثروبويتين . والنظرية البديلة هى أن خلايا الأنابيب البولية القريبة proximal tubule cells تفرز البروستاجلاندين – E_2 (PGE_2) والذى يقوم بدور الرسول الكيميائى المنشط للخلايا المنتجة الإرثروبويتين . وتجدر الإشارة إلى أن حدة نقص الأكسجين ليس لها تأثير على معدل إنتاج الإرثروبويتين مما يدل على أن الآلية المحفزة لتنشيط إنتاج الإرثروبويتين فى الكلية تعمل وفقا لقاعدة الكل أو لا شئ (all – or – none) . وهناك عوامل أخرى بخلاف الإرثروبويتين قد يكون لها تأثير منشط على إنتاج خلايا الدم الحمراء .. ويحتمل أن تكون ضرورية لكى يظهر تعبير جين الإرثروبويتين تحت ظروف نقص الأكسجين . فعلى سبيل المثال فإن الـ IFG-I ينشط تكوين خلايا الدم الحمراء بطريقة مباشرة ، وكذلك بطريقة غير مباشرة عن طريق إحداث زيادة إنتاج الإرثروبويتين .

هذا ومن البديهى أن يكون وجود (EP m-RNA) قاصرا على الخلايا المنتجة للإرثروبويتين . وقد أثبتت الأبحاث الحديثة أن الخلايا البينية المجاورة للأنابيب البولية والتى توجد خارج الغشاء القاعدى للأنابيب هى الخلايا الكلوية التى تخلق (EP m-RNA) سواء فى الحالات الطبيعية أو فى حالات نقص الأكسجين . وتقع هذه الخلايا فى قشرة الكلية أو فى الجزء الخارجى من نخاع الكلية .

وعلى الرغم من أن الكلية هى المصدر الأساسى للإرثروبويتين إلا إنه من المعروف أن الإرثروبويتين يوجد فى أنسجة أخرى – حيث توجد أدلة على المحافظة على معدل أساسى منخفض من تخليق خلايا الدم الحمراء فى المرضى بدون كليات وفى مرضى الفشل الكلوى المزمن . وهذا المصدر للإرثروبويتين خارج الكلية قد يكون الكبد لأن الكبد هو المنتج الأساسى للإرثروبويتين فى الأجنة – وقد يستمر فى أداء هذا النشاط بدرجة ما حتى البلوغ . وفى وجود كلية سليمة تلعب الكبد دور قليل فى إنتاج الإرثروبويتين ، لكن عندما لا تستطيع الكلية أداء وظائفها أو عند إزالتها يصبح دور الكبد عظيم الأهمية . وحديثا وجدت أدلة تشير إلى أن الخلايا الملتهمة macrophages الموجودة فى نخاع العظام تفرز الإرثروبويتين – وتشير البحوث إلى أن إنتاج الإرثروبويتين من هذه الخلايا قد يكون المصدر الأساسى لهذا الهرمون

فى البيئة الداخلية micro-environment لنخاع العظام تحت الظروف الطبيعية (أى عند عدم وجود فقر دم) .

الإرثروبويتين فى البلازما عبارة عن sialoprotein يتكون من ١٦٥ حمض أمينى – وهذا الجليكوبروتين به أكثر من ٤٠% كربوهيدرات تتكون من **حمض السياليك sialic acid** وعدد من السكريات . ويعتبر السياليك ضرورى للنشاط البيولوجى للإرثروبويتين (in vivo) حيث أنه عند عدم وجود السياليك يتم التخلص من الإرثروبويتين بسرعة كبيرة من الجسم بواسطة الكبد . ويوجد الإرثروبويتين فى بلازما وبول عديد من الثدييات ، وكذلك فى الطيور والأسماك.

وتظهر تأثيرات الإرثروبويتين بعد ٢ – ٣ أيام ويرجع ذلك إلى الوقت اللازم لنضج خلايا الدم الشبكية reticulocytes . وعلى الرغم من ذلك فإن مدة نصف الحياة البيولوجية للإرثروبويتين تبلغ ٥ ساعات فقط مما يعنى أن الإمداد المستمر من الإرثروبويتين ليس ضروريا للـ erythroblasts المتطورة وأن كل ما هو مطلوب هو حدوث تنبيه أولى . ودور الإرثروبويتين هو تشجيع تكاثر الخلايا المولدة لخلايا الدم الحمراء فى نخاع العظام (أو فى كبد الأجنة) وتحويلها إلى erythroblasts (وهى الخلايا المحدد لها بأن تصبح خلايا دم حمراء) – كما ينشط تكاثر الـ erythroblasts المتكونة حديثا . والخطوة الأساسية فى آلية فعل الإرثروبويتين هى تنشيط تخليق الـ RNA . وقد أوضحت التجارب أن التأثير الرئيسى للإرثروبويتين يحدث على الغشاء السيتوبلازمى لخلايا نخاع العظام مسببا إنتاج بروتين سيتوبلازمى وسيط نشط والذى يتفاعل مع النواة لتنشيط تخليق أنواع مختلفة من الـ RNAs . يلى ذلك تخليق للـ DNA فى الخلايا المستجيبة وإنقسامها ونضجها (تخليق الهيموجلوبين) . الأساس الجزيئى لآليات نقل الإشارة من الإرثروبويتين ما زال غير معروف لحد كبير .

تمت دراسة الدور المحتمل للإرثروبويتين فى بعض الحالات المرضية فى الإنسان. فمثلا ينشأ فقر الدم نتيجة أحد الأسباب التى قد تؤدى إلى نزيف الدم hemorrhage ، أو تحلل كرات الدم الحمراء hemolysis ، أو نقص إنتاج خلايا الدم فى نخاع العظام . وكذلك فإن بعض مرضى إلتهاب المفاصل الروماتيزمى rheumatoid arthritis ، والعدوى المزمنة والأمراض الخبيثة الأخرى قد يصابوا بفقر الدم نتيجة لإنخفاض مستويات الإرثروبويتين فى دمهم . وهناك إنزيم مثبط

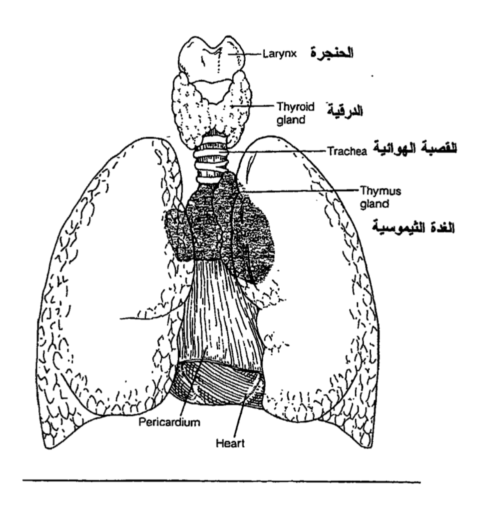
للإرثروبويتين هو neuraminidase (sialase enzyme) وقد يلعب دورا في إحداث الإصابة بفقر الدم . كما أن مرض الكلى المزمن المصحوب بحدوث نقص مضطرد في وزن الكلية قد يسبب أيضا نقص في إنتاج الإرثروبويتين .

زيادة عدد خلايا الدم الحمراء عن الطبيعي **(polycythemia)** يرجع إلى عدة أسباب مرضية .. وفي بعض الحالات يكون العامل المسبب هو الزيادة غير الطبيعية في إنتاج الإرثروبويتين . وقد تم التعرف على شذوذ تركيبي في جين مستقبل الإرثروبويتين (EPR) في بعض الأفراد المصابين بزيادة عدد خلايا الدم الحمراء . بعض حالات الزيادة الوراثية في عدد خلايا الدم الحمراء قد تكون راجعة لحدوث طفرة في مستقبل الإرثروبويتين تؤدى إلى زيادة في الحساسية للإرثروبويتين .

ونظرا لما يحدثه الإرثروبويتين من زيادة كبيرة في عدد خلايا الدم الحمراء الشبكية وفي كمية خلايا الدم الحمراء في الدورة الدموية .. فإن الإرثروبويتين له قدرة علاجية لبعض حالات فقر الدم التي تتميز بوجود الخلايا المولدة لخلايا الدم الحمراء لكن مع إنخفاض مستويات الإرثروبويتين في الدم . ويستخدم الآن الإرثروبويتين المنتج عن طريق الهندسة الوراثية مع مرضى الفشل الكلوي في الإنسان وهم عادة مصابون بفقر دم شديد والسبب الرئيسي لذلك هو عدم كفاية إنتاج الإرثروبويتين في أجسام هؤلاء المرضى . كل هؤلاء المرضى تقريبا يستجيبون للإرثروبويتين المعطى لهم ولن يكون هناك حاجة لنقل دم مستمر لهم كما كان متبعا في الماضي .

٢. هرمونات الثيموسية Thymic Hormones :

الغدة الثيموسية thymus gland هي العضو الرئيسي في الجهاز الليمفاوي – وتقع على جانبي القصبة الهوائية على شكل فصوص .. في الجزء العلوي من التجويف الصدري فوق القلب (**شكل ١٣–١٢**) . ويزداد وزن الغدة بعد الولادة إلى أقصى وزن عند البلوغ الجنسي – ثم يحدث بها ضمور تدريجي ليحل محلها في النهاية دهون وأنسجة ضامة. ونزع هذه الغدة من الحيوان البالغ لا يضر الحيوان عادة .. ولذا ساد الإعتقاد في الماضي بأنها بلا وظيفة . وقد أصبح واضحا الآن أن الغدة الثيموسية عبارة عن غدة صماء تلعب دورا حيويا في تطور القدرة المناعية immunological competence .



شكل (١٣-١٢) : موقع الغدة الثيموسية .

نزع الغدة الثيموسية فى الفئران بعد الولادة مباشرة يسبب الـــهزال wasting disease الذى يتميز بنقص شديد فى عدد خلايا الدم البيضاء خاصة الخلايا الليمفاوية lymphocytes . بعض أنواع الخلايا الليمفاوية تخلق الأجسام المضادة التى بدونـــها لا يستطيع الحيوان إحداث مقاومة مناعية . بجانب ذلك فإن غياب إنتـــاج الأجســام المضادة وما يصاحبه من خلل مناعى قد يساهم فى ظهور العديد مــــن الأمــراض . إعادة زرع الغدة الثيموسية فى الفئران حديثة السن المنزوع منها الغدة يمنـــع تطـــور الهزال المرضى بها .. حيث ينتج الحيوان الخلايا الليمفاوية ويصبـــح قـــادرا علـــى

إحداث إستجابة مناعية . وكانت الملحوظة المميزة فى هـذه التجارب أن الخلايا الليمفاوية فى الحيوانات المستقبلة لأنسجة الغدة الثيموسية كان منشأها هـو الحيوان العائل (host animal) – مما يشير إلى أن غرس الثيموسية سـبب "تنبيه تكـاثر الخلايا الليمفاوية فى العائل" .. أى أن الثيموسية هى مصدر **هرمون منبـه للخلايا الليمفاوية lymphocyte – stimulating hormone** . وقد تـأكد ذلك مـن تجارب وضعت فيها الغدة الثيموسية فى كبسولة بلاستيك صغيرة وبها ثغور صغـيرة لا تسمح بخروج أو دخول خلايا الثيموسية أو غيرها من الخلايـا .. لكـن تسـمح للجزيئات بالدخول أو الخروج بحرية خلال ثغور الكبسولة . ولقد وجـد أن الفـئران الصغيرة السن المزروع بها كبسولة فقط ظهر عليها أعراض الـهزال المرضـى – بينما تلك التى زرع بها كبسولة محتوية على الغدة الثيموسية حـدث بـها إسـتجابة مناعية وكان نموها وبقاؤها على قيد الحياة طبيعيا . وتشير هذه النتائج بوضوح إلـى أن الغدة الثيموسية تنتج هرمون ينشط الخلايا الليمفاوية لإنتاج الأجسام المضادة .

وفى النهاية نجح العلماء فى إستخلاص مستحضر شبه نقى من الغدة الثيموسـية (سمى **thymosin fraction five**) وله القدرة على علاج بعض أوجـه قصـور النظام المناعى الناشئة عن غياب هرمون الغدة الثيموسـية فـى عـدة أنـواع مـن الحيوانات وكذلك الإنسان الذين يعانون من نقص المناعة سواء أكان هذا النقص أوليا أو ثانويا . كذلك فإن هذا المستحضر يمكنه إحداث تشكل للخلايا الليمفاوية ويزيد مـن الوظائف المناعية للفئران التى تعانى وراثيا من غياب الغدة الثيموسية ، وكذلك فـى الفئران البالغة التى نزعت غددها الثيموسية أو فى بعض سلالات الفئران التى تعـانى من تفاعلات مناعية ذاتية autoimmune reactions .

علاقة الغدة الثيموسية بالجهاز المناعى : تنتـج خلايـا الـدم البيضـاء (leucocytes) فى نخاع العظام .. الخلايا الغير متشكلة stem cells فى هذا النسـيج تتميز لتعطى عدة أنواع من خلايا الدم البيضاء : **الخلايا المحببـة granulocytes** (تشمل ثلاثة أنواع هـى الخلايـا المتعادلـة neutrophils ، الخلايـا الحامضيـة eosinophils ، الخلايـا القاعديـة basophils) ؛ **الخلايـا وحيـدة النـواة monocytes** (تعطى بعض أنواع الخلايا الملتهمة macrophages) ؛ **والخلايـا الليمفاوية lymphocytes** . وقد تسكن الخلايا الليمفاوية فى الغدة الثيموسية أو تمر خلالها لتكون مجتمع الخلايا الليمفاوية من النوع (T) بالدورة الدمويـة -Thymus.

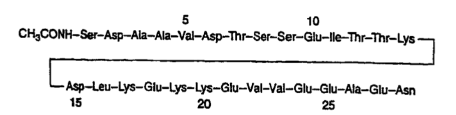
derived . الخلايا الليمفاوية الأخرى والتى منشأها خلايا عظمية (وتسمى -B lymphocytes) تتواجد فى الأنسجة الليمفاوية الأخرى حيث يمكنها أن تتحول إلى خلايا بلازمية plasma cells تنتج الأجسام المضادة .

الخلايا الليمفاوية – T تصبح مؤهلة للمساهمة فى الإستجابة المناعية إما بواسطة مرورها الفعلى خلال الغدة الثيموسية حيث تتعرض لهرمون أو أكثر من هرمونات الغدة ؛ أو بدلا من ذلك يتم تنبيه هذه الخلايا الليمفاوية لتصبح قادرة مناعيا إستجابة للهرمونات "المفرزة" من الثيموسية . وكلا الطريقتين يمكن إعتبارهما وسائل لإنضاج خلايا -T الليمفاوية . وتلعب **الخلايا الليمفاوية -T** الكاملة التشكل أدوارا مختلفة فى الاستجابة المناعية : حيث تعمل كخلايا قاتلة killer cells تقاوم تطور الخلايا المكونة للأورام ؛ كما تفرز مواد (تسمى lymphokines) تؤثر فى وظائف الخلايا الملتهمة ؛ كما قد تقوم بوظيفة خلايا مساعدة helper cells لخلايا -B فى إنتاج الأجسام المضادة . ويمكن إعتبار الخلايا الليمفاوية على أنها تمثل مجموعة معقدة من الخلايا التى لها منشأ واحد – ثم تتشكل إلى عدة مسالك وهذه قد تكون خاضعة للتحكم الهرمونى .

ومن الواضح أن الغدة الثيموسية تعتبر عامل هام فى البرنامج المعقد الذى يؤدى إلى التطور الكامل للجهاز المناعى – لذا فإن حدوث أى شذوذ فى وظائف الغدة قد يكون مسئولا عن بعض الأمراض التى لها علاقة بالجهاز المناعى . فزيادة نشاط أنواع معينة من الخلايا الليمفاوية قد تؤدى إلى زيادة نشاط الجهاز المناعى hyperimmune conditions ، بينما يؤدى نقص نشاط هذه الخلايا إلى قصور بالجهاز المناعى الذى قد يصل إلى فقد كامل للقدرة على إنتاج الأجسام المضادة .

الثيموسينات The Thymosins : تستخدم كلمة ثيموسين للدلالة على مجموعة من المواد النشطة بيولوجيا موجودة بمستخلصات الغدة الثيموسية . وقد أدى فصل وتنقية هذه المستخلصات إلى الحصول على ثيموسينات ببتيدية تم تحديد تركيبها الأولى .

وقد عزل ثيموسين ببتيدى (سمى **thymosin α_1**) من الغدة الثيموسية "للعجول" ويتكون من ٢٨ حمض أمينى (**شكل ١٣-١٣**) وثبت أنه ذو نشاط بيولوجى عالى جدا . ومن المحتمل أن هذا الببتيد مشتق من جزئ بادئ أكبر .. ويبدو أنه متطابق مع ببتيد مشابه له موجود فى أنواع أخرى (الإنسان – الخنزير – الأغنام –



شكل (١٣-١٣) : التركيب الأولى لـ **Thymosin α_1** (من الأبقار) .

الشنشيلا – الفأر) . وتم أيضا تحديد تركيب ما سمى بـــــ **thymosin β_4** (شـــكل ١٣-١٤) الذى يبدو أنه يعمل على الخلايا الغير متشكلة stem cells لتعطى خلايـــا ثيموسينية أولية prothymocytes .. بينما يعمـــل thymosin α_1 علـــى الخلايـــا الأخيرة مسببا تشكلها لخلايا -T الأكثر نضجا . كما وجد الـــ thymosin β_4 أيضـــا بتركيزات عالية فى أنسجة أخرى غير الغدة الثيموسية .

CH_3–C(=O)–N(H)–Ser–Asp–Lys–Pro–Asp–Met–Ala–Glu–Ile–Glu–Lys–Phe–Asp–Lys–Ser–Lys–Leu–
(1, 5, 10, 15)

–Lys–Lys–Thr–Glu–Thr–Gln–Glu–Lys–Asn–Pro–Leu–Pro–Ser–
(18, 20, 23, 24, 25, 30)

–Lys–Glu–Thr–Ile–Glu–Gln–Glu–Lys–Gln–Ala–Gly–Glu–Ser–C(=O)OH
(31, 33, 36, 37, 38, 43)

شكل (١٣-١٤):التركيب الأولى لـ Thymosin β_4 من الأبقار [لاحـــظ التشـــابه الداخلى فى بعض الأحمـــاض الأمينيـــة بيـــن السلســـلة ١٨-٣٠ والسلسلة ٣١-٤٣].

ويستخدم الثيموسين فى الإختبارات الطبية للأطفال الذين يعانون من أمـــراض نقص المناعة الأولية .. ولم يشاهد له أى تأثيرات جانبية غير مرغوبة مـــع حـــدوث تحسن ملحوظ فى هؤلاء الأطفال . وهناك محاولات فى إستخدام الثيموسينات لتعديـــل النشاط المنـــاعى immune modulation عنـــد معالجـــة الســـرطان . ويبـــدو أن الثيموسينات تحفز النضج المضطرد لعدد من المراحل المبكرة من خلايا -T وتزيـــد من قدرة خلايا معينة من النوع T الناضجة على الإستجابة للأنتيجينـــات antigens . أحد أفعال الثيموسينات قد يكون بالعمل من خلال الـ cyclic GMP لإحداث تعبـــير للـــ alloantigens (وهى الأنتيجينات الموجودة فى بعض وليس كل أفـــراد نفـــس النوع) على سطح خلايا -T لكى تطور كفاءتها الوظيفية فى المقدرة المناعية .

٣. عامل الصفائح الدموية المنبه للنمو Platelet – derived Growth Factor (PDGF) :

يحتاج نمو خلايا معينة عند تنميتها معمليا (in-vitro) إلى سيرم الدم الكامل – ومـــن هذه الخلايا العضلات الملساء وخلايا النسيج الضام والخلية الدعامية العصبية glial . وعلى الرغم من وجود عوامل كثيرة فى السيرم ضرورية لحيوية ونمو الخلايا معمليا إلا أن السيرم المتحصل عليه من بلازما خالية من الخلايا له تأثير قليـــل أو معـــدوم كمنشط للانقسام – لكن هذا النشاط يمكن إستعادته بإضافة مادة تفرزها صفائح الـــدم إلى هذا السيرم . لذا فإن العامل المسبب للانقسام الموجود فى سيرم الدم الكامل مشتق من الصفائح الدموية . وهذا العامل (PDGF) تفرزه الصفائح الدموية أثناء تجمعـــها خلال عملية تكوين الجلطة الدموية . ففى مكان الجرح تلتصق الصفائح الدموية مـــع الخلايا الطلائية البطانية المبطنة للأوعية الدموية لتكون سدادة تغلق الجـــرح . كمـــا تفرز الصفائح الدموية أيضا واحد أو أكثر من الرسل الكيميائية التى تنبـــه إنقبـــاض الوعاء الدموى المقطوع مما يعيق إستمرار تدفق الدم . وتفرز الصفائح الدموية الـــ PDGF عند مواقع الجروح إستجابة للثرومبين thrombin – ودور PDGF عنـــد هذه المواقع قد يكون إحداث إنقسام لخلايا العضلات الملساء بجدار الشـــريان كـــأحد خطوات عملية التئام الجرح . وعند إعطاء سيرم مضاد للصفائح الدمويـــة ينخفـــض عدد هذه الصفائح فى حيوان ويفشل هذا الحيوان فى تكوين العضلات الملســـاء عـــن طريق الإنقسام الذى يحدث إستجابة لجرح الوعاء الدموى . كما تفشل أيضا فى تلـــك الحيوانات التـــى تعطـــى عقـــاقير مانعـــة لوظيفـــة الصفـــائح الدمويـــة – كعقـــار

dipyridamole المانع لإلتصاق الصفائح الدموية وإفراز المحتويات الحبيبية عند موقع إصابة الخلايا الطلائية البطانية . وتوجد الـ PDGF فى الصفائح الدموية بداخل حبيبات ألفا (α- granules) .. وتفاعل الصفائح الدموية مع مواقع أسطح الأوعية الدموية المقطوعة هو الذى ينشئ آلية إفراز خاص بالموقع للـ PDGF والذى يعمل كهرمون موضعى local hormone . وهذه الوسيلة لإنتقال الهرمون تحتمه إنتشار العضلات الملساء على نطاق واسع بالجسم .

أحد الأسباب الرئيسية للوفيات فى نصف الكرة الأرضية الغربى هو مرض تصلب الشرايين **atherosclerosis** . والإصابات تحدث لطبقات جدر الشرايين الداخلية وهى الطبقة البطانية tunica intima والطبقة الوسطى tunica media . وتنشأ خطوات هذا المرض من تمزق الخلايا الطلائية البطانية والذى قد يرجع لعدة أسباب وتشمل : تكاثر العضلات الملساء ، وتكون كمية كبيرة من المادة الكولاجينية البينية collagen matrix بواسطة خلايا العضلات الملساء المتكاثرة، وترسيب الليبيدات بداخل هذه الخلايا وفى النسيج الضام المحيط بها . وهذه الترسيبات تعيق تدفق الدم فى الأوعية الدموية المصابة – والذى قد يؤدى إلى سكتة دماغية brain stroke أو أزمة قلبية أو تعقيدات أخرى تبعا لموقع الأوعية الدموية المصابة . وعلى الرغم من أن الـ PDGF تقوم بدور هام فى عملية إلتئام الجهاز الوعائى إلا إنه من المحتمل أن يلعب دورا بارزا فى تطور الإصابة بتصلب الشرايين . ولقد ثبت أيضا أن الـ PDGF له تأثير قوى على إنقباض الأوعية الدموية ويحتمل أن يكون مسئولا على الأقل جزئيا عن زيادة ردود فعل الأوعية الدموية increased vasoreactivity والتى تحدث أساسا فى المكان المصاب بتصلب الشرايين .

الـ PDGF عبارة عن عائلة من الجزيئات والتى يتكون كل ببتيد فيها من زوج غير متماثل heterodimer تشمل سلسلة A وسلسلة B . وتتشابه هاتين السلسلتين فى ٦٠ % من تتابع الأحماض الأمينية بهما ويمكنهما الازدواج لتكوين إما PDGF-AA أو BDGF-BB أو BDGF-AB .. وتم التعرف عليهم وثبت أن لهم جميعا نشاط بيولوجى . ولقد ثبت عند تحليل التركيب المزدوج للـ PDGF المعزولة من الصفائح الدموية للإنسان أن PDGF-AB هى الصورة الغالبة لكن يتواجد أيضا كل من PGDF-AA و PDGF-BB . وهناك نوعان من مستقبلات الـ PDGF – أحدهم يستقبل الثلاث صور المختلفة من الـ PDGF .. والثانى يرتبط فقط مع الـ PDGF-BB . ومن المعتقد أن هناك ضرورة بيولوجية لوجود هذين النوعين من

المستقبلات وأن لهما وظائف مختلفة . وتوجد جينات تحمل شفرات لمستقبلي الـ PDGF التي تتفاعل بأسلوب محدد مع الثلاث أنواع مختلفة من الـ PDGF .. وهذه تحقق مرونة تنظيمية هائلة في الإستجابات الوظيفية للـ PDGF .

□ □ □

عوامل نمو ببتيدية أخرى
Other Peptide Growth Factors

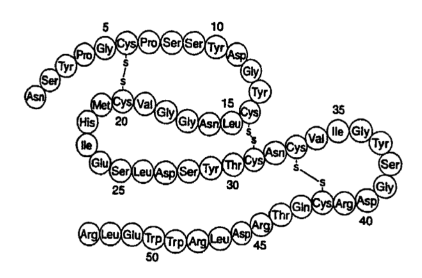
تم إكتشاف عوامل نمو ببتيدية أخرى ومن المحتمل إكتشاف عوامل أخرى في المستقبل . وعلى الرغم من عدم وضوح الدور الفسيولوجي لهذه العوامل حتى الآن ، إلا أن لهذه العوامل الببتيدية أهمية في دراسة الإحتياجات اللازمة لنمو الخلايا في مزارع الأنسجة tissue culture . كما أن دراسة هذه الببتيدات من شأنها أن تلقي الضوء على تطور التركيب الهرموني وعلى الآليات المشتركة لعمل الهرمون . كما قد يثبت في النهاية أن لعوامل النمو هذه أهمية طبية بالغة .

١. عامل نمو البشرة Epidermal Growth Factor (EGF) :

إعطاء عامل نمو الأعصاب nerve growth factor (NGF) المنقى جزئيا .. والمتحصل عليه من غدد تحت الفك اللعابية (submaxillary) للفأر .. إلى فأر حديث الولادة يسبب فتح جفون العيون مبكرا والبزوغ المبكر للأسنان . وقد تم عزل بروتين من مستخلصات هذه الغدد لا يتأثر بالحرارة ومختلف عن (NGF) وله القدرة على أن يسرع من بزوغ الأسنان وفتح جفون العيون في الفئران حديثة الولادة . ويتم النشاط البيولوجي لهذا المركب عن طريق التنبيه المباشر لأنسجة البشرة لكي تنقسم وتتقرن . ولقد ثبت بإستخدام التصوير الذرى الذاتي autoradiography بإستخدام [^{3}H] thymidine أن هذا العامل (EGF) يشجع إنقسام خلايا الطبقة القاعدية بالجلد.

ويتكون عامل نمو البشرة (EGF) في الفأر من ٥٣ حمض أميني تحتوى سلسلته الببتيدية على ثلاث روابط ثنائية الكبريت (شكل ١٣-١٥) . ويوجد هذا العامل داخل الغدة اللعابية مرتبطا مع بروتين (EGF-binding protein) هو **arginine esterase** . وتجدر الإشارة إلى أن عامل نمو الأعصاب (NGF) يوجد

أيضا داخل غدد تحت الفك اللعابية مرتبطا مع بروتينات رابطة أخرى وأحد وحيدات (subunits) هذا المعقد عبارة عن arginine esterase أيضا .. الذى قد يماثل لكن لا يطابق الإستريز (esterase) الرابط لـ EGF لأن الأخير لا يربط الـــ NGF . ويبدو أن كل من عامل نمو البشرة وعامل نمو الأعصاب إشتقا من بادئات غير نشطة – وأن هناك تماثل فى تخليقهم وتنشيطهم الذى ربما يكون خاضعـــا للتنظيـم بنفـس الموقع الجينى . بجانب ذلك فإن تخليق كلا الببتيدين يعتمد على الأندروجين.



شكل (١٣–١٥) : التركيب الأولى لعامل نمو البشرة (EGF) فى الفأر.

إفراز عامل نمو البشرة من الغدد اللعابية للفأر قد يخضع لتحكم الجهاز العصبى لأن مؤديات مستقبلات ألفا الأدرينرجيـــة α-adrenergic agonists تزيـد مـن مستويات هذا العامل فى السيرم – ويحدث هذا أيضا عند التنبيــه الكـهربائى للعقـد العنقية العليا superior cervical ganglia . وعلى الرغم من أن عامل نمو البشرة يوجد بخلايا قنوات غدد تحت الفك اللعابية فى الفــأر – إلا أن هــذه الغــدد ليسـت

المصدر الوحيد لهذا الببتيد لأن إزالة هذه الغدد لا يلغى حدوث التفاعل المناعى لمادة مشابهة لعامل نمو البشرة فى الدم .

بالإضافة إلى تأثيرات عامل نمو البشرة (EGF) على "بزوغ الأسنان وفتح جفون العيون وتكاثر خلايا الجلد فى الأفراد حديثة الولادة والأجنة" – فإن هذا العامل ينبه النمو فى عدد من الخلايا الطلائية الطبيعية المنماة فى مزرعة .. حيث يسبب إسراع نقل الجزيئات الصغيرة إلى داخل هذه الخلايا ويتبع ذلك زيادة فى معدل تخليق الـ RNA وتحويل الريبوسومات السابقة التواجد إلى polysomes. أحد نتائج إرتباط عامل نمو البشرة مع المستقبلات على سطح الخلية هو التنشيط السريع لنظام الفسفرة الغير معتمد على cyclic AMP .

والتأثيرات البيولوجية المعروفة لعامل نمو البشرة فى الثدييات تشمل : (١) زيادة إنقسام وتشكل (تقرن) البشرة ؛ (٢) زيادة نمو وإنضاج النسيج الطلائى الرئوى بالأجنة ؛ (٣) تنبيه نشاط ornithine decarboxylase وتخليق الـ DNA فى الأغشية المخاطية للقناة الهضمية ؛ (٤) الإسراع فى التئام جروح طلائية القرنية وفى فسفرة بروتينات الغشاء الخلوى والبروتينات النووية.

لبن المرأة يسبب انقسام عدد من أنواع الخلايا النامية فى مزرعة الأنسجة in culture و يتم منع هذا النشاط باستخدام الأجسام المضادة لعامل نمو البشرة للمرأة (human EGF) . و هذه الملاحظات بالإضافة إلى نتائج تجارب أخرى أوضحت أن عامل نمو البشرة مادة رئيسية مشجعة للنمو موجودة فى اللبن. ونظرا لأن هذا العامل لا يتم هدمه بالكامل فى القناة الهضمية – لذا فمن المحتمل أن يعمل مباشرة على أنسجة القناة الهضمية .

وقد أكتشف أن عامل نمو البشرة يشجع نمو قمة النبات النامية وربما نمو الجذور أيضا وهذا أثار إهتمام الباحثين . وتم إفتراض أن هذا العامل أو مواد مشابهة له قد تتحكم فى إنتاجية العائلة النباتية – ويمكن القول أن وجود عامل نمو مثل عامل نمو البشرة فى لعاب الحيوانات آكلة العشب herbivorous قد ينشط إعادة نمو النباتات بعد الرعى .

ومن المعروف أن حيوانات كثيرة "تلعق جروحها" .. وأثار التساؤل عن دور عامل نمو البشرة الموجود فى لعاب بعض الحيوانات فى تنبيه خطوات التئام الجروح. وهناك أدلة كثيرة تشير إلى أن وجود هذا العامل باللعاب يلعب دورا فى

التئام جروح الجلد والطبقة المخاطية بالمعدة gastric mucosa . ولقد ثبت أن لعق جروح الجلد أى نقل اللعاب إليها يزيد من معدل إلتئامها – كما أن الإضافة الموضعية لعامل نمو البشرة على الجلد يشجع أيضا إلتئام الجروح . ويتأخر إلتئام قرحة المعدة فى الفئران المنزوع منها غدد تحت الفك اللعابية – ويعود الوضع إلى طبيعته بإدخال عامل نمو البشرة إلى المعدة .. ولا يحدث هذا بإدخال اللعاب الخالى من عامل نمو البشرة . كما يشجع العامل المنتج بواسطة الغدد تحت الفك إلتئام جروح اللسان أيضا. ومن المعتقد أن الإفرازات الغنية بعامل نمو البشرة مثل اللعاب وعصارة الإثنى عشر والدموع ربما تلعب أدوارا هامة فى تشجيع إلتئام الجروح .

وقد تم إكتشاف مثير للإهتمام وهو أن قرحة المعدة تخف حدتها فى المرأة "خلال الحمل" .. وأن بول المرأة الحامل يحتوى على مثبط قوى يمنع إفراز الحامض المعدى . هذه المادة هى **اليوروجاسترون urogastrone** والتى تتكون من سلسلة ببتيدية بها ٥٣ حمض أمينى وثلاث روابط ثنائية الكبريت – ثم اكتشف أن عامل نمو البشرة للفأر له نفس الطول ويختلف عن الـ urogastrone فى ١٦ حمض أمينى فقط من بين الـ ٥٣ حمض أمينى المكونة له (**شكل ١١-٨ الباب الحادى عشر**) . واليوروجاسترون عبارة عن ببتيد تفرزه القناة المعدية – المعوية GI-tract ويثبط إفراز حمض الهيدروكلوريك المعدى عن طريق تأثير مباشر على مخاطية المعدة .. ويماثل عامل نمو البشرة فى أنه يسبب فتح مبكر لجفون عيون الفئران الصغيرة . وكلاهما ينبه فى الإنسان تخليق الـ DNA بخلايا النسيج الضام وتأثيرهما تجمعى additive . وقد أوضحت التجارب أنهما يرتبطان بنفس الموقع من المستقبل الموجود بخلايا النسيج الضام . ومن المعروف أنه خلال الحمل يرتفع تركيز اليوروجاسترون فى المرأة وعامل نمو البشرة فى الفأر . ونظرا لأن تركيز الأندروجينات يرتفع أيضا خلال الحمل لذا فمن المحتمل أن المستويات المرتفعة من هذه الببتيدات فى الدم تعكس التغيرات فى حالة الإناث الهرمونية . وتشير الدلائل المتاحة إلى أن اليوروجاسترون هو الهرمون الآدمى المعادل لعامل نمو البشرة فى الفأر .

وعند تنشيط "مستقبل عامل نمو البشرة" تبدأ سلسلة من الأحداث الخلوية المتتالية. وإرتباط عامل نمو البشرة مع مستقبله يحفز نشاط الـ **tyrosine kinase** .. ويتبعه إرتفاع فورى فى تركيز أيونات الكالسيوم فى السيتوبلازم ، ودخول المستقبل إلى الخلية receptor internalization مما يؤدى إلى هدم المستقبل . وفى

خلال دقائق يتم تنشيط نسخ جين معين – وبعد عدة ساعات يخلق الــ DNA ويحدث الإنقسام الخلوى . وقد أصبح معروفا أن تنشيط الــ tyrosine kinase فى المستقبل يعتبر ضرورى لكل الأفعال التى تلى التنشيط بما فيها ذهاب المستقبل إلى داخل الخلية .

٢. عوامل تكوين الأوعية الدموية Angiogenic Factors :

كلمة angiogenesis تعنى تكوين الأوعية الدموية فى مكانها الطبيعى (in situ) .. كما تتضمن الهجرة المنظمة للأوعية الدموية وتكاثرها وتشكل الخلايا الوعائية. ولكى تنمو الأورام يتحتم أن تتخللها الأوعية الدموية لإمدادها بالعناصر الغذائية والأكسجين الضروريين لتكاثر الخلايا . وقد أثبتت التجارب أن خلايا الأورام التى تم عزلها باحتجازها بالترشيح خلال المرشحات الدقيقة Millipore filters يمكنها أن تحفز نمو أوعية دموية جديدة على الرغم من كون الخلايا معزولة عن شبكة الأوعية الدموية للعائل . ودل ذلك على أن خلايا الأورام تفرز عامل قابل للإنتشار هو عامل تكوين الأوعية الدموية **angiogenic factor** – لكن هناك تفسير بديل يتلخص فى إحتمال أن "الأورام شجعت هدم مثبط لنمو الأورام" . عوامل تكوين الأوعية الدموية **angiogenins** تقع تحت مجموعتين : الأولى تشمل العوامل التى تعمل مباشرة على الخلايا البطانية للأوعية الدموية لتنشط تنقلها locomotion أو حركتها motility ؛ والثانية تعمل بطريقة غير مباشرة حيث تحشد mobilize عناصر الدم الخلوية لكى تفرز عوامل نمو الخلايا البطانية. ولا يقتصر وجود عوامل تكوين الأوعية الدموية على الأورام فقط لكنها توجد أيضا فى الأنسجة الطبيعية .. وهذا يحتم أن ينظم إفرازها بطريقة محكمة . وتشمل هذه العوامل الببتيدية – بالإضافة إلى عامل نمو خلايا النسيج الضام fibroblast growth factor (**FGF**) – عوامل أخرى مثل عامل تكوين الأوعية الدموية **angiogenin** ، وعوامل النمو المحولة transforming growth factors (**TGFs**) .

وبجانب إحداث تكوين الأوعية الدموية بواسطة الأورام فإن هناك عدد من الأمراض الغير ورمية والتى قد تعتبر "أمراض مكونة للأوعية الدموية" لأنها تتميز بإحداث نمو مرضى للشعيرات الدموية . ومن المهم الآن تحديد ما إذا كان إعطاء عوامل تكوين الأوعية الدموية للحيوان الحى (in vivo) سواء أكان ذلك موضعيا أو بالحقن فى الدم يمكن إستخدامه للإسراع فى التئام الجروح أو العظام المكسورة

(fractures) – أو لكى تزيد من تكوين أوعية دموية جديدة للقلب الذى يعانى من قصور فى توارد الدم .

(أ) عوامل نمو خلايا النسيج الضام Fibroblast Growth Factors (FGF) : تتكون عائلة عامل نمو خلايا النسيج الضام (FGF) من عوامل نمو ببتيدية تتميز بأنها تتماثل فى ترتيب الأحماض الأمينية وفى شدة الإرتباط مع الهيبارين وقدرتها على تحفيز تكوين الأوعية الدموية .. وعلى تنشيط إنقسام الخلايا ذات المنشأ الطلائى ، والوسطى mesenchymal ، والعصبى . أعضاء عائلة الـ FGF تلعب أدوارا فى التطور وإصلاح الأنسجة والمحافظة على الخلايا العصبية وفى نشوء المرض . التعبير الشاذ للـ FGFs قد يؤدى إلى التحول الخلوى cell transformation . بجانب ذلك فإن الـ FGFs يحتمل أن تزيد من النمو الورمى وغزوه للأنسجة السليمة عن طريق تنبيه نمو الأوعية الدموية بداخل الأورام أو من خلال تحفيز إنتاج إنزيمات محللة للبروتين (proteases) مثل "منشط البلازمينوجين plasminogen activator" .

وتشتمل عائلة عوامل نمو خلايا النسيج الضام (FGF) على عوامل حامضية acidic (aFGF) وقاعدية basic (bFGF) .. وعلى عامل نمو الخلايا الكيراتينية keratinocyte growth factor وببتيدات أخرى عديدة . وتحدث آثار العوامل الحامضية والقاعدية عن طريق إرتباطها بشدة مع مستقبلات على الغشاء الخلوى . وليس معروفا ما إذا كان كل مركب من عائلة الـ FGFs يرتبط مع مستقبل مختلف أو أن الأنواع المختلفة من الـ FGFs ترتبط بنفس المستقبل . ولا يوجد بين كل عوامل النمو التى تم التعرف عليها حتى اليوم من له هذه التأثيرات الواسعة على عدد كبير من أنواع الخلايا .

عامل نمو خلايا النسيج الضام القاعدى (bFGF) عبارة عن سلسلة ببتيدية مفردة تتكون من ١٤٦ حمض أمينى والتى قد تتواجد أيضا بنهاية أمينية مبتورة ناقصة الـ ١٥ حمض أمينى الأولى . الشكل المبتور من الـ bFGF له نفس فاعلية الشكل الكامل مما يعنى أن منطقة النهاية الأمينية للـ bFGF ليس لها دخل بنشاطها البيولوجى أو بإرتباطها مع مستقبلاتها على سطح الخلية . عامل نمو خلاياالنسيج الضام الحامضى (aFGF) عبارة عن ببتيد يتكون من ١٤٠ حمض أمينى والذى قد يتواجد أيضا بالدم مبتورا من نهايته الأمينية وفاقدا للـ ٦ أحماض أمينية الأولى .

الـ bFGF الآدمي والبقرى يختلفان عن بعضهما فى ٢ حمض أمينى فقط من بين الـ ١٤٦ حمض أمينى المكونة له مما يجعل نسبة التماثل الكلى بينهما ٩٨,٧ % . عامل نمو خلايا النسيج الضام القاعدى فى الطيور avian bFGF له نفس التركيب من الأحماض الأمينية وله القدرة على الإرتباط مع الأجسام المضادة للـ bFGF البقرى – مما يشير إلى إنه تم المحافظة على هذا التماثل بين الأنواع المختلفة من الحيوانات . لكن المحافظة على تركيب (aFGF) كان بدرجة أقل حيث يختلف فى الأبقار عنه فى الإنسان فى ١١ حمض أمينى من بين الـ ١٤٠ حمض أمينى المكونة له . الدرجة الكبيرة من التماثل بين الـ aFGF والـ bFGF تشير إلى أن لهما أصل جينى واحد ثم – بفعل الإزدواج الجينى والتطور – أصبحا نواتج جينية منفصلة عن بعضها .

وقد تم الحصول على (bFGF) فى صورة نقية من العديد من الأنسجة التى منشأها ميزودرمى أو (إكتودرمى – عصبى) التى ثبت أنها حساسة للـ FGF سواء فى الحيوان الحى (in vivo) أو فى المعمل (in vitro) . وهذه الأنسجة تشمل المخ والنخامية وشبكية العين والجسم الأصفر وغدة الأدرينال والكلية والمشيمة والبروستاتا والغدة الثيموسية والعظم والجهاز المناعى (الخلايا الملتهمة والخلايا وحيدة النواة) ؛ والأورام باختلاف أنواعها مثل الوحمة السوداء melanoma والورم الغضروفى chondrosarcoma والورم الكبدى hepatoma . والصورة النقية من bFGF التى يتم استخلاصها قد تكون الشكل الكامل (١٤٦ حمض أمينى) أو الشكل المبتور (المفقود منه الـ ١-١٥ حمض أمينى الأولى) تبعا للعضو الذى أستخلص منه الهرمون . ففى حالة استخدام النخامية والمخ وشبكية العين يكون الشكل الهرمونى الكامل هو السائد فى المستخلص – بينما فى حالة استخدام الكلية والجسم الأصفر يكون الشكل الهرمونى المبتور هو الوحيد المتواجد بالمستحضر .. أما فى حالة استخدام غدة الأدرينال والمشيمة فيتواجد الشكلان بالمستحضر . وليس من المعروف ما إذا كان هذان الشكلان متواجدين معا فى الأنسجة أو أنه يتم تكوينهم صناعيا بواسطة إنزيمات محللة للبروتين أثناء إستخلاص وعزل الـ FGF . وحتى الآن وجد الـ (aFGF) فى المخ وشبكية العين فقط . ومعظم الأعضاء التى أستخلص منها الـ bFGF تشترك فى خاصية أن لها قدرة كبيرة على بناء الأوعية الدموية وبالإمداد الدموى الغزير – مما يشير إلى إحتمال أن خلايا الجهاز الوعائى قد تكون مسئولة عن إنتاج الـ bFGF .

السؤال الأكثر أهمية هو دور عامل نمو خلايا النسيج الضام فى الحيوان الحـى (in vivo). وهناك درجة عالية من المحافظة على تركيب الــ bFGF بين الأنــواع المختلفة والمتباينة كالثدييات والطيور والبرمائيات – كذلك يتواجد bFGF فـى كـل الفقريات التى تمت دراستها حتى اليوم بما فيها الأسماك .. مما يشير إلـى أن FGF يلعب دورا أساسيا فى الحيوان الحى . ولقد ثبت أن bFGF يستطيع أن يعمل علـى تشكل الحيوان عند المراحل الجنينية المبكرة . ويبدو هذا متناسـقا مـع مـا أثبتتـه الدراسات المعملية عن خصائص bFGF فى أنها تعمل كمحفز لإنقسام الخلية وتشكل كل الخلايا البرانشيمية التى تمت دراستها حتى اليوم . ويتفق هذا أيضا مع مقدرة الــ bFGF على المساعدة فى عملية التجديد وإعادة البناء فى الفقريات الدنيا.

(ب) عوامل النمو المحولة Transforming Growth Factors (TGFs) : تم عزل وتنقية وتحديد تتابع الأحماض الأمينية لمركبين مختلفين مـن الــ TGFs (هما **TGF-α , TGF-β**) . ويتكون الــ TGF-α مـن ٥٠ حمـض أمينى ومتماثل فى تتابع الأحماض الأمينية مع عامل نمو البشـرة (**EGF**) للإنسـان والفأر ويرتبط مع مستقبلاته . وهذه النتائج تثير التساؤل عن أهمية هذه الإزدواجيـة الواضحة فى عوامل النمو مثل وجود TGF-α و الــ EGF . ومـن المحتمـل أن يلعب الــ TGF-α دورا موضعيا فى الظروف الطبيعية التى تحتاج إلى آليـة ذاتيـة autocrine أو إلى آلية محلية paracrine لتنبيه النمو كما هو الحـال فـى عمليـة تكوين الجنين embryogenesis وإعادة بناء الأنسجة . من ناحية أخرى فـإن الــ EGF الذى يفرز من غدد قد يؤدى وظيفة هرمونية . إضافة TGF-α إلـى مرهـم مضاد حيوى والمعاملة الموضعية به على حروق من الدرجة الثانية متضخمة جزئيـا يزيد من معدل إعادة بناء بشرة الجلد والإسراع فى شفاء الجروح .

الــ **TGF-β** عبارة عن سلسلتين متماثلتين تحتوى كل سلسلة منهما على ١١٢ حمض أمينى – وتحدث فى صورتين هما $TGF\text{-}\beta_1$ و $TGF\text{-}\beta_2$. ويوجـد بعـض التماثل فى التركيب بين TGF-β وبين الإنهبين **inhibin** والعـامل المثبـط لقنـاة ميلارين Müllerain regression factor (**MRF**) . ومن الملاحظ أن كـل هـذه العوامل (inhibin و MRF و TGF-β) لهم نشاط قـوى "مثبـط للنمـو" . وتبعـا لظروف التجربة يمكن للــ TGF-β أن ينبه أو يثبط نمو خلايا غير بطانية معينة.

ومن المعتقد أن الـ TGF-β يؤدى وظيفة مزدوجة لتنظيم نمو الخلايا في المعمل . وفى الحقيقة فإن تسمية عامل النمو المحول (TGF) تعتبر تسمية خاطئة – حيث أن TGF-β فى كثير من الأحوال له تأثير "مثبط" على تكاثر معظم أنواع الخلايا بإستثناء الخلايا المولدة للألياف fibroblasts . ومن المحتمل أن فقد استجابة الخلايا للـ TGF-β يساهم فى حدوث الإنقسام الغير خاضع لنظم التحكم الطبيعية فى الجسم الذى يحدث للخلايا السرطانية. وتنتج الخلايا السرطانية فى ثدى المرأة عدة عوامل مشجعة للنمو . والأورام فى مرضى سرطان الثدى المعتمدة على الإستروجين قد تعالج بالعقاقير التى توقف التأثير الهرمونى . فعلى سبيل المثال تؤدى مضادات الإستروجينات **antiestrogens** إلى زيادة إنتاج الـ TGF-β وهذا الفعل قد يساهم فى قدرتها على تثبيط النمو – أما الإستروجنيات فتقلل من إنتاج الـ TGF-β . ويمكن إعتبار الـ TGF-β على أنه عامل مثبط للنشاط الفسيولوجى (**chalone**) . وعلى الرغم من أن الـ TGF-β يثبط أفعال بعض الهرمونات المؤدية لتكاثر الخلايا إلا أنه لا يثبط أثر هذه الهرمونات على تخليق البروتين . لذا فإن فعل الـ TGF-β هو العمل على تثبيت الحالة التى تشكلت عليها الخلايا بواسطة هرمونات أخرى .

يحدث النمو الطبيعى للهيكل العظمى نتيجة التوازن بين عمليات تخليق المادة البينية للعظام bone matrix وعملية تحللها resorption . وتخضع هذه العمليات للتنظيم بواسطة كل من العوامل الموجودة فى الدم وتلك المنتجة محليا . وتجدر الإشارة إلى أن دورة تغير العظام مستمرة لذا يتحتم أن تتم المحافظة على إستدامة نمو العظام طوال الحياة . وتوجد علاقة بين المادة البينية للعظام والعديد من منشطات النمو – لكن هذه العلاقة أكثر وثوقا مع نشاط الـ TGF-β . وقد أثبتت التجارب أن الـ TGF-β ينظم تضاعف replication وتشكل الخلايا المولدة للطبقة المتوسطة (mesenchymal) والخلايا الغضروفية chondrocytes والخلايا المولدة للعظام osteoblasts والهادمة للعظام osteoclasts . ويتم تنظيم نشاط الـ TGF-β فى أنسجة الهيكل العظمى على عدة مستويات بواسطة عوامل أخرى منتجة محليا وعوامل بالدورة الدموية . لذا فإن الآليات المعقدة التى بواسطتها تقوم TGF-β بتنظيم تكوين العظام تعتبر أساسية لفهم عمليات نمو الهيكل العظمى أثناء التطور .. والحفاظ على كتلة العظام فى فترة النضج adult life .. وإلتئام العظام فى حالة كسرها .

وتؤثر عوامل سيتوبلازمية على تطور الخلايا الجنينية . والمرحلـــة الحرجــة المبكرة فى التطور هى تكوين الثلاث طبقات الجرثومية : الطبقة الداخلية (الإنــدودرم endoderm) ، الطبقة الخارجية (الإكتـــودرم ectoderm) ، والطبقــة المتوســطة (الميزودرم mesoderm) .. والتى تتشكل منها فيما بعـــد أنسـجة الكــائن الحــى المتخصصة . ووجد حديثا أن هناك إرتباط بين الـــ TBF-β الببتيديــة والتطـــور الجنينى المبكر لبيض الضفادع وخاصة تكوين الميزودرم . وقد وجد أن الـــ TGF-β_2 (وليس $\text{TGF-}\beta_1$) هو النشط فى تكوين الألفا أكتيـــن (α-actin) فـــى حيـــن أن إضافة عامل نمو خلايا النسيج الضام (FGF) له تأثير مؤازر بسيط . وتقوم بيضــــة البرمائيات بتكوين كل من الـــ TGF-β والـــ bFGF لتستحث تكوين الميزودرم.

٣. الوسائط الخلوية Cytokines :

يمكن تعريف الوسائط الخلوية بأنها بروتينات ذائبة تخلق بواسطة الخلايا المناعيــة أو غير المناعية – والتى تعمل كوسيط فى الإتصـــالات بيـــن الخلايـــا . وتنقــل هـــذه البروتينات المعلومات إلى الخلايا الهدف عن طريق الإرتباط بالمســـتقبل .. وبـــهذه الطريقة تقوم بتنظيم الأحداث الفسيولوجية والمناعية . هذا القسم من الوسائط يمثلـــــه عوامل النمو وتشكل الخلايا وعوامل تحلل الخلايا cytolytic والإنجذاب الكيميــــائى chemotactic والعوامل المحفزة للجهاز المناعى . والعديد من هذه العوامـــل بـــها أنشطة مناعية وفسيولوجية متعددة . الإنترليوكينات **interleokins** تضم مجموعـــة معروفة من العومل رغم أننا ما زلنا نعلم القليل عنها – وهنـــاك ثمانيـــة مـــن هـــذه الإنترليوكينات ذات أنشطة بيولوجيةمتنوعة . ولقد أستخدمت كلمة interleukin فـــى بادئ الأمر بغرض وصف "بروتين تنتجه خلايا الدم البيضاء" لكى يؤثر على خلايـــا دم بيضاء أخرى . وقد أصبح معروفا الآن أن كلا من خلايا الجهاز المناعى والخلايا الغير مناعية تخلق الإنترليوكينات والوسائط الخلوية الأخرى التى تلعب أدوارا هامـــة فى الإلتهابات inflammation. وفى الحقيقة فإن العديد من الوسائط الخلويـــة لـــها أنشطة فسيولوجية ومناعية أكثر بكثير من تلك المعروفة لنا .

٤. الكالونات (مثبطات الإنقسام) Chalones :

هناك هرمونات كثيرة بالجسم لها تأثير منشط لعمليات التخليق فى الأنسجة الهدف لهذه الهرمونات . وفى أغلب الأحيان تكون الزيادة فى وظيفة .. وحجم الخلية (hypertrophy) متبوعة بإنقسام هذه الخلية (hyperplasia) . وكما سبق فإن لعوامل النمو تأثير قوى على إنقسام الخلية . وهناك تباين فى نشاط الإنقسام الجسمى لأنسجة الجسم العديدة – فمثلا نادرا ما تنقسم خلايا المخ .. بينما تنقسم الخلايا الطلائية بمعدلات عالية خاصة خلايا بشرة الجلد epidermis أو الخلايا المبطنة لجدار الأمعاء لتعويض الخلايا المفقودة من أسطح هذه الأنسجة . وعند تدمير خلايا البشرة بسبب إصابة ما يزداد معدل إنتاج الخلايا بالطبقة القاعدية لتعويض ما تم فقده من الخلايا – والمحافظة على حالة الإتزان فى نشاط الإنقسام الخلوى بالجسم قد لا يحدث إلا إذا كان خاضعا لنوع من أنواع آلية التغذية الرجعية feedback mechanism . اللحظة الحرجة فى حياة خلية البشرة هى لحظة إنبثاقها من الإنقسام حيث يتحتم أن تعد نفسها لتدخل فى الإنقسام مرة أخرى أو تصبح مخلقة للكيراتين وتموت .

عند إصابة البشرة يرتفع معدل إنقسام الخلايا القريبة من الإصابة . ولقد كان الظن أن الإنقسام الجسمى هذا يحدث إستجابة لهرمون يفرز من الجرح wound hormone . لكن هناك وجهة نظر معارضة أكثر قبولا الآن تقترح أن خلايا البشرة تحتوى طبيعيا على مانع للإنقسام الجسمى mitotic inhibitor والذى يؤدى فقده من المنطقة المصابة إلى السماح بزيادة نشاط الإنقسام فى الخلايا المجاورة لهذه المنطقة – ويشار إلى هذه المواد بكلمة الكالونات **chalones** (وهى مشتقة من كلمة يونانية معناها تبطئ slow down) مما يعنى أنها تعمل كمثبطات للإنقسام الجسمى . وهناك عدة أدلة تجريبية تؤيد هذه النظرية بقوة .

الباب الرابع عشر

هرمونات غير تقليدية
Non-Classical Hormones

هناك عدد من الهرمونات الهامة تفرز من أنسجة مختلفة وغير محددة تماما فى جسم الحيوان . هذه الهرمونات قد لا ينطبق عليها التعريف التقليدى للهرمون فى إفرازه من غدد معينة بالجسم ، ولذا سميت بالهرمونات الغير تقليدية . ومن أشهر هذه الهرمونات : البروستاجلاندينات **Prostaglandins** ؛ اللبتين **Leptin** (هرمون النحافة) ؛ والإندورفينات **Endorphins** .

البروستاجلاندينات Prostaglandins (PGs)

البروستاجلاندينات عبارة عن مجموعة خاصة من الهرمونات التى تخلق من الأحماض الدهنية المكونة من ٢٠ ذرة كربون – وتحتوى على حلقة خماسية بجانب ذرات أكسجين وروابط زوجية double bonds فى مواقع خاصة . ويتم تخليقها فى أنواع عديدة من الخلايا فى أنسجة الحيوان المختلفة . وبدأت دراسة أثر البروستاجلاندينات على بيولوجيا التناسل (عام ١٩٣٠) عندما أكتشف أن بلازما السائل المنوى فى الإنسان تحتوى على مادة تسبب إنقباض عضلات الرحم . وقد سمى العالم السويدى فون ايولر Von Euler هذه المواد بإسم البروستاجلاندينات prostaglandins لاكتشافها فى البداية فى البروستاتا . وبادئات تخليق البروستاجلاندينات هى حامض الأراكيدونيك arachidonic acid وحامض اللينوليك linoleic acid مرورا بحامض البروستانويك prostanoic acid (شكل ١٤-١) . ومن المعروف الآن أن غدة البروستاتا ليست المصدر الوحيد للبروستاجلاندينات .

تركيب البروستاجلاندينات

وتوجد أنواع مختلفة من البروستاجلاندينات تبعا لتركيب الحلقة الخماسية . كل بروستاجلاندينات المجموعة E (PGE) تحتوى على مجموعة كيتون مرتبطة بذرة الكربون رقم ٩ فى الحلقة ، بينما برستاجلاندينات المجموعة F (PGF) تحتوى على

Linoleic Acid
حامض اللينوليك

Arachidonic Acid
حامض الأراكيدونيك

Prostanoic Acid

$PGF_{2\alpha}$

PGE_1

شكل (١٤-١):خطوات تخليق البروستاجلاندينات – بادئات التخليق تشمل الأحماض الدهنية اللينوليك (١٨ ذرة كربون) والأراكيدونيك (٢٠ ذرة كربون).

مجموعة هيدروكسيل (OH) بالموقع رقم ٩ (شكل ١٤-٢). مجموعة الهيدروكسيل على الموقع رقم ٩ فى PGF توجد فى ترتيبين ألفا α وبيتا β (PGF_{α} أو PGF_{β}) . ولقد أعطى الإسم PGE لقابلية المركب للذوبان فى الأثير Ether ، فى حين أن PGF له القدرة على الذوبان فى محلول الفوسفات المنظم phosphate buffer (إشتقت من كلمة Fosfat السويدية) . كذلك فإن البروستاجلاندينات التابعة لمجموعتى E و F تحتوى على مجموعة (OH) إضافية على ذرة الكربون رقم ١١ – أما البروستاجلاندينات التابعة لمجموعتى A (PGA) و B (PGB) فهى تنتج من عملية نزع جزئ ماء من الحلقة فى PGE .. مما يؤدى إلى احتواء الحلقة الخماسية على رابطة زوجية (شكل ١٤-٢) .

PGE$_1$

PGF$_{1\alpha}$

PGE$_2$

PGF$_{2\alpha}$

PGA Series

PGB Series

PGFβ Series

شكل (١٤-٢): التركيب الجزيئى للمجموعات المختلفة من البروستاجلاندينات.

وتحتوى كل البروستاجلاندينات (خارج التركيب الحلقى) على مجموعة α-OH عند ذرة الكربون رقم ١٥، وعلى رابطة زوجية بين ذرتى الكربون رقم١٣و١٤. وتوجد روابط زوجية إضافية بين ذرتى الكربون ٥ ، ٦ (عند وجود رابطتين) وبين ذرتى الكربون ١٧ ، ١٨ (عند وجود ٣ روابط) . عدد الروابط

الزوجية بين ذرات الكربون خارج التركيب الحلقى (فى السلاسل الجانبية) يعبر عنه برقم في إسم البروستاجلاندين .. فمثلا PGE_1 يحتوى على رابطة زوجية واحدة بينما PGE_2 يحتوى على رابطتين زوجيتين (شكل ١٤-٢) .

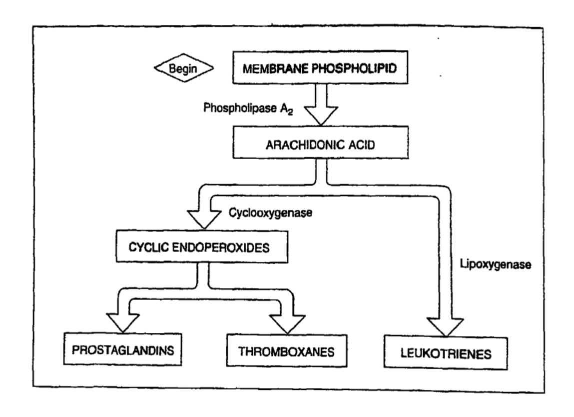
تخليق البروستاجلاندينات

تتبع البروستاجلاندينات عائلة من المواد المتشابهة كيميائيا تسمى الأيكوسانويدات **eicosanoids** – التى تشمل البروستاجلاندينات prostagalndins ، الثرمبوكسانات **(TXA_2)** thromboxanes ، البروستاسيكلين prostacyclin **(PGI_2)** ، والليكوترينيات **(LT)** leukotrienes. وكما هو موضح فى شكل (١٤ – ٣) فإن المنشط المناسب (مثل هرمون – ناقل عصبي – عقاقير – أو عامل سام toxic) ينشط إنزيم **phospholipase A_2** فى غشاء الخلية المنشطة ويعمل هذا الإنزيم على فصل حامض الأراكيدونيك من فوسفوليبيد الغشاء البلازمي – ثم يمثل حامض الأراكيدونيك فى عدة خطوات إنزيمية للحصول على eicosanoids معينة. وتوجد مجموعتين رئيسيتين أحدهما تتأثر بإنزيم **cyclooxygenase** لتكوين مركبات وسيطة غير ثابتة هي البيروكسيدات الداخلية (endoperoxides) التى تتحول تبعا لفعل إنزيمات خاصة فى النسيج إلى مركبات البروستاجلاندينات والثرومبوكسينات والبروستاسيكلين . وفى بعض الخلايا فإن حامض الأراكيدونيك يتحول بواسطة إنزيم **lipoxygenase** لتكوين الليوكوترين (LT) leukotrienes .

الأسبرين asprin والإندوميثاسين indomethacin تثبط نشاط إنزيم cyclooxygenase لكن لا تثبط lipoxygenase . لذا فإن هذه العقاقير قد تستعمل لتثبيط تكوين البروستاجلاندينيات والبروستاسيكلين والثرومبوكسان بدون التأثير على تكوين الليوكوترين .

بعد تنشيط تخليق هذه المركبات فإنها لا تخزن لكنها تفرز فورا و تعمل موضعيا .. ولذا تعتبر هرمونات موضعية أو ذاتية التأثير (paracrines و autocrines) . وبعد عملها فإنها تهدم بسرعة بواسطة الإنزيمات المحلية إلى صور غير نشطة. نصف عمر الثرومبوكسان والبروستاسيكلين قصير جداً ولا يظهرا فى الدورة الدموية. وتهدم البروستاجلاندينات بسرعة داخل الخلايا التى تنتجها– لكن كمية بسيطة منها قد تغادر الخلية وتدخل إلى الدورة الدموية. وقد وجدت PGE و PGF

فى الدم لكنهما يهدمان بسرعة عند مرورها فى الرئة والكبد .. ونصف العمر لـــهذين المركبين يبلغ ١-٣ دقائق.



شكل (١٤-٣) : خطوات تخليق الأيكوسانويدات (Eicosanoids).

الوظائف البيولوجية للـ Eicosanoids:

الـــ eicosanoids (والتـــى تشـــمل البروســـتاجلاندينات والثرومبوكســـان والبروستاسيكلين والليوكوترين) لها تأثيرات عديدة نلخصها فيما يلي:

أولاً: البروستاجلاندينات Prostaglandins(PGs) :

١. **التأثير على الجهاز التناسلي الذكرى:** يحتوى السائل المنوى على تركيز عالي من البروستاجلاندينات (٢٠٠-١,٠٠٠ ميكروجرام/مل) مصدرها الحويصلات المنوية. ومن المعتقد أن البروستاجلاندينات تنشط انقباض العضلات الملساء للجهاز التناسلي الذكرى وتساهم فى عملية قذف السائل المنوى . كما تؤثر البروستاجلاندينات (PGE و PGF) على الحيوانات المنوية من خلال فعلها على مرور الكالسيوم إلى داخل الخلايا عبر الغشاء ، بجانب تحرر الكالسيوم من الشبكة الساركوبلازمية إلى السيتوبلازم- وبالتالي تشجع انقباض الليفات العضلية وتزيد من حركة الحيوانات المنوية.

٢. التأثير على الجهاز التناسلي الأنثوي:

(أ) نقل الحيوانات المنوية فى الجهاز التناسلي للأنثى: يؤدى وجود البروستاجلاندينات فى السائل المنوى إلى تنشيط انقباض عضلات الرحم وبالتالي تنشيط انتقال الحيوانات المنوية من مكان التلقيح إلى مكان الإخصاب (فى قناة المبيض). كما أن PGE_1 و PGE_2 تؤدى إلى انقباض الجزء من قناة المبيض القريب من الرحم بينما تؤدى إلى استرخاء بقية قناة المبيض – وهذا ينتج عنه حدوث تفريغ يشجع دخول البويضة إلى قناة المبيض واحتجازها فى منتصفها لحين حدوث الإخصاب.

(ب) التبويض Ovulation: PGE لها تأثير مشابه للجونادوتروبينات- حيث وجد أن معاملة الفئران والأرانب بالإندوميثاسين (المثبط لتخليق البروستاجلاندينات) يمنع التبويض. ويمكن منع هذا التأثير بالحقن بـ LH أو البروستاجلاندينات . بالإضافة إلى ذلك تنتج PGE_2 فى حويصلات المبيض الناضجة (تحت تأثير LH) وتنشط إنتاج إنزيمات محللة lytic enzymes تسبب شق الحويصلة (التبويض).

(جـ) اضمحلال الجسم الأصفر: $PGF_{2\alpha}$ تسبب نقص ورود الدم إلى المبيض وتثبط تخليق البروجستيرون من الجسم الأصفر. وفى غياب الإخصاب فإن الجسم الأصفر يضمحل تحت تأثير البروستاجلاندينات من الرحم الغير حامل وتبدأ الدورة التناسلية من جديد – لكن الإخصاب يطيل عمر الجسم الأصفر حيث أن

البروجسترون ضروري لاستمرار الحمل . و حقن $PGF_{2\alpha}$ يؤدى إلى الغياب المبكر للجسم الأصفر في الأغنام والأرانب والفئران .. وإلى قصر دورة المبيض ovarian cycle . وتتوافر تجاريا مستحضرات للبروستاجلاندين ($F_{2\alpha}$) مثل الإستروميت Estrumate حيث تستخدم فى تنظيم وتزامن دورة الشياع synchronization of estrus فى حيوانات المزرعة .

(د) **الولادة Parturition** : تركيزات PGE_2 و $PGF_{2\alpha}$ فى الرحم ودم الأم والسائل الأمنيونى **amniotic fluid** تكون كافية لتنشيط انقباضات الرحم قرب نهاية فترة الحمل – وتزداد هذه المستويات لفترة قصيرة قبل بداية عملية الولادة. وتعمل **الإستروجينات** على تنشيط تخليق البروستاجلاندينات فى الرحم .. بجانب أن نقص البروجستيرون (قرب نهاية الحمل) يمنع تأثيراته المثبطة. كما ان **حقن الأكسيتوسين** عند الولادة يزيد تركيز $PGF_{2\alpha}$ فى السائل الأمنيونى . ومن الملاحظ ان انقباضات رحم الفئران المعزولة عند معاملتها بالأكسيتوسين يمكن منعها بالإندوميثاسين(المثبط لتخليق PG_s)- مما يشير إلى أن البروستاجلاندينات تتوسط تأثير الأكسيتوسين على انقباض الرحم . كما أن تناول الأسبرين خلال الشهور الأخيرة من الحمل يسبب زيادة فترة الحمل معنويا عن الفترة العادية نتيجة أثر الأسبرين على تثبيط تخليق البروستاجلاندينات .

و البروستاجلاندينات (خاصة PGE_2 و $PGF_{2\alpha}$) فعالة عند كل مراحل الحمل لتنشيط انقباض عضلات الرحم. واستعملت لمنع انغراس الزيجوت – ولإحداث الإجهاض – ولإسراع عملية الولادة .

٣. **التأثير على القناة الهضمية:** البروستاجلاندينات تؤثر على عمليات الحركة والإفراز والامتصاص فى القناة الهضمية. ولقد وجد أن PGA_1,PGE_2,PGE_1 تثبط إفراز العصارة المعدية فى الحيوانات أو فى الأنسجة المعزولة .. مما يشير إلى إمكانية استخدامها كعلاج فى حالات قرحة المعدة المزمنة . ويعزى هذا إلى أن البروستاجلاندينات (A,E) تقلل ضغط الدم الشرياني مما يؤدى إلى قلة الإفراز المعدي نتيجة نقص مرور الدم بالطبقة المخاطية للمعدة. كما أن البروستاجلاندينات تثبط نشاط إنزيم الأدينيل سيكليز (adenylate cyclase) بالمعدة ويقل تكوين cyclic AMP و بالتالي يقل الإفراز المعدى .. حيث أن حقن المركبات التى تشجع تخليق cyclic AMP (مثل الهستامين أو البنتاجاسترين) يؤدى إلى زيادة

الإفراز المعدى . كما تؤثر البروستاجلاندينات على البنكرياس فتقلل حجم إفرازاته وتزيد من تركيز البيكربونات والإنزيمات بها . هذا بالإضافة إلى أنها تنظم إفراز الماء والإلكتروليتات فى الأمعاء الدقيقة وتزيد من حركتها وقد تؤدى إلى الإسهال الشديد .

٤. التأثير على الجهاز الدوري : تلعب البروستاجلاندينات دورا هاما في تنظيم ضغط الدم نتيجة تأثيرها المباشر على القلب والأوعية الدموية. وتأثيرات مشتقات البروستاجلاندين قد تكون متعارضة فبعض المشتقات ($PGF_{2\alpha}$) ترفع ضغط الدم في بعض أنواع الحيوانات .. فى حين أن البعض الآخر (PGE_1) يخفض ضغط الدم لتأثيرها على انبساط العضلات الملساء. وتساهم الرئة فى زيادة ضغط الدم من خلال تثبيطها للمركبات المخفضة لضغط الدم (مثل البروستاجلاندينات والسيروتونين...ألخ).

٥. التأثير على إخراج الإلكتروليتات: إعطاء جرعات منخفضة من البروستاجلاندينات (A_1, E_2, E_1) فى الشريان الكلوى تؤدى إلى زيادة ورود الدم للكلية وزيادة حجم البول وزيادة إخراج الصوديوم والبوتاسيوم (والكالسيوم والماغنسيوم) فى البول – ونظرا لدور البروستاجلاندينات فى زيادة إخراج الصوديوم فيمكن اعتبارها عوامل مخرجة للصوديوم (natriuretic factors) .

كما تؤدى البروستاجلاندينات إلى زيادة نشاط إنزيم الرنين **renin** فى البلازما (بسبب تأثيرها المؤدى إلى إفراز الصوديوم وخفض ضغط الدم) – وزيادة نشاط الرنين يؤدى إلى زيادة تكوين الأنجيوتنسين وزيادة تخليق هرمون الألدوستيرون. الألدوستيرون يشجع إبقاء الصوديوم بالجسم وزيادة حجم السوائل خارج الخلايا (ECF) وبالتالي رفع ضغط الدم .

٦. التأثير على الهرمونات الأخرى: PGE_2, PGE_1 تزيد نشاط إنزيم adenylate cyclase فى الغدة الدرقية وتقوم بفعل مشابه لهرمون الثيروتروبين TSHعلى أخذ اليود بواسطة الدرقية وإفراز هرموناتها . كذلك فإن كميات قليلة من البروستاجلاندينات تحدث تآزرا مع كميات قليلة من TSH.. كما أن TSH ينشط تخليق البروستاجلاندينات فى الدرقية. ACTH ينشط إفراز البروستاجلاندينات من

قشرة الأدرينال معمليا , فى حين أن البروستاجلاندينات تنشط ورود الدم إلـــى قشـــرة الأدرينال. و تلعب البروستاجلاندينات دوراً فى إفراز البرولاكتين فى الثديات.

حقن PGE_1 فى بعض مناطق الهيبوثالامس يثبط تنـــاول الغـذاء . جرعـــات صغيرة جدا من البروستاجلاندينات تنشط تحلل الدهون lipolysis وترفع تركـــيزات الأحماض الدهنية الحرة فى البلازما . واقترح البعض استخدام كميـــات قليلـــة مـــن البروستاجلاندينات لعلاج السمنة فى الإنسان.

ثانياً: البروستاسيكلين Prostacyclins(PGI_2) :

تنتج بواسطة جدر الأوعية الدموية وهى أكثر المركبات الطبيعيـــة المعروفـــة فعالية فى "منع تجمع الصفائح الدموية" . وترتبط البروستاسيكلين مع مستقبل خـــاص فى الصفيحة الدموية و تنشط إنزيم الأدينيل سيكلاز – وزيادة مستوى cyclic AMP داخل الخلية يمنع تجمع الصفائح الدموية . ويمكن اعتبار النسيج الوعـــائى البطـــانى vascular endothelium كنسيج هرمونى ينتج هرمون موضعى (PGI_2) دوره هو أن يمنع تجمع الصفائح الدموية ويحافظ على مرور الدم فى الأوعية عن طريق أثـــره كمسبب موضعى لارتخاء الأوعية الدموية local vasodilator .

ثالثاً: الثرومبوكسان Thromboxanes (TXA_2) :

تنتج الثرومبوكسان من الصفائح الدموية وتسبب انقباض الأوعية الدموية. وعند الاستجابة للعوامل المنشطة لإحداث تجلط الدم clotting يزداد مستوى الثرومبوكسان فى الصفائح الدموية ويزداد كذلك تركـــيزات **cyclic GMP** . ومـــن المعتقـــد أن الثرومبوكسان تعمل كحامل لأيون الكالسيوم Ca^{++}-ionophore لنقـــل هذا الأيـــون الثنائي التكافؤ من خارج الخلايا أو من تراكيـــب الخليـــة الداخليـــة (مثـــل الشـــبكة الإندوبلازمية) . وهذا الكالسيوم الحر فى السيتوبلازم هو المسئول عن التغيرات فـــى شكل الخلية التى لها علاقة بتجمع الصفائح الدموية .

وكما سبق فإن البروستاسيكلين مثبط لتجمع الصفائح الدموية عن طريق أثـــره على زيادة مستوى cyclic AMP فى الصفائح الدموية. وتثبيـــط تجمـــع الصفـــائح الدموية قد ينتج عن طريق فسفرة بروتين معين الذى يسبب أخذ الكالسيوم إلى داخـــل تراكيب الخلية الداخلية (الشبكة الإندوبلازمية) ونقص مستواه فى السيتوبلازم.

رابعا: الليكوترين Leukotrienes (LT) :

هذا الاسم سببه إحتواء هذه المركبات على ٣ روابط زوجية-فردية متبادلة conjugated double bonds (بجانب روابط زوجية أخرى) .. والرقم المصاحب (superscript) يدل على العدد الكلى للروابط الزوجية فى الجزيء . وهذه المركبات شديدة الفعالية فى إحداث انقباض الأوعية الدموية وزيادة نفاذيتها. وتعمل كرات الدم البيضاء المتنقلة migratory leukocytes فى الالتهابات الموضعية عن طريق إفراز الليوكوترينات عند اماكن الإصابة استجابة للتنشيط بواسطة المواد الضارة. وتأثير هرمونات قشرة الادرينال glucocorticoids ضد الالتهابات قد يكون من اسبابه ان هذه الإستيرويدات تثبط نشاط انزيم الفوسفوليبيز (phospholipase) وبالتالى تقل توفير حامض الاراكيدونيك اللازم لتكوين leukotrienes .

ويمكن اعتبار بعض كرات الدم البيضاء كخلايا هرمونية متنقلة تفرز رسل كيميائية (وهى leukotrienes) عند أماكن الإصابة أو الهجوم بواسطة بروتينات غريبة لإحداث إستجابات الإلتهاب أو استجابات الحساسية على التوالي . وتشترك الليوكوترينات الناتجة فى الخلل الفسيولوجى فى الأنسجة المصابة . ويتبع اصابة الأنسجة زيادة تركيز الليوكوترينات فى الدم والصفراء .

والليوكوترينات عائلة من الليبيدات النشطة بيولوجيا التى لها العديد من التأثيرات الدوائية على الأجهزة التنفسية والدورية و الجهاز الهضمى. وتسبب تقلصات فى العضلات الملساء وتثبيط العضلات القلبية.. وتسبب زيادة نفاذيةpermeability الأوعية الدموية.. وتنشط إنتاج المخاط ولها القدرة على جذب كرات الدم البيضاء إلى مكان الإصابة الخلوية . وقد أثبتت التجارب على الانسان والحيوان أن تخليق الليوكوترينات وإفرازها له علاقة بظهور اختلالات فسيولوجية معينة . فمثلا الربو وصعوبة التنفس والتهاب الشعيبات الهوائية المزمنة والتهاب الأحشاء .. الخ لها علاقة بزيادة مستوى الليوكوترينات.

الاختلالات الفسيولوجية

حوالى ٣٠ – ٥٠ % من النساء فى مرحلة النشاط الجنسى (بين بداية الحيض و توقف الطمث) تعانى الألم أثناء الحيض (dysmenorrhea) . بعض هذه الحالات

من آلام الحيض سببها علل مرضية مثل وجود أورام ليفية فى الرحم أو فـــى بطانـــة الرحم ؛ لكن كثيرا من النساء غير مصابة بهذه الحالات الغير طبيعية ومع ذلك تعـانى من تقلصات cramps مؤلمة أثناء الحيض. وهذه التقلصات يصاحبها قـــيء واجـــهاد وصداع واسهال وعصبية زائدة – وهناك ما يشير إلي أن سببها هـــو زيـــادة إنتـــاج البروستاجلاندينات (PGE_2 و $PGF_{2\alpha}$) بواسطة الرحم .

أثناء الحمل وأثناء مرحلة الجسم الأصفر فى الدورة الشهرية توجد مســـتويات عالية من البروجسترون وهذه تمنع أثر البروســـتاجلاندينات . لكـــن عنـــد انخفـــاض مستويات البروجسترون كما فى حالة نهاية الدورة الشهرية فى المرأة الغير حامل فـإن أثر البروستاجلاندينات بدون معارضة البروجسترون قد ينشط العضلات الملساء فـــى الرحم (التقلصات) والمعدة (الغثيان والقيء) والأمعاء الغليظـــة (الإســـهال). وتوجـــد مركبات تعمل كمثبطات للبروستاجلاندينات ومصرح باستخدامها طبيا – وهذه العقاقير إذا استخدمت بطريقة سليمة توفر وسيلة جيدة للتخفيف من أعراض آلام الحيض .

□ □ □

هرمون النحافة (اللبتين) Leptin

السمنة obesity تعتبر واحدة من أهم المشـــاكل الغذائيـــة والصحيـــة فـــى المجتمعات الانسانية ويعانى منها حوالى ٣٠% من هذه المجتمعات . ورغم اســـتخدام العديد من الطرق الجراحية والدوائية فى علاج السمنة فلم يحدث تقدم فى التغلب على هذه المشكلة . والسمنة فى حد ذاتها ليست مشكلة فى الحيوانات الزراعية لكن تغيـــير تركيب الجسم بإعادة توزيع العناصر الغذائية لصالح زيادة تكوين البروتين وتحســـين كفاءة الإنتاج هو هدف رئيسى لبحوث الانتاج الحيوانى. كما أن تنظيم تناول الغـــذاء واتزان طاقة الجسم الكلية فى الحيوانات المزرعية مهم لتوفير الظروف المثلى للنمـــو والتناسل وانتاج اللبن وصحة الحيوان . لذا فإن فـــهم الآليـــات الأساســـية المنظمـــة لترسيب الدهن وتناول الغذاء وتمثيل الطاقة فى حيوانات المزرعة قـــد تـــؤدى إلـــى تقنيات جديدة تساعد على تحسين إنتاجية وصحة الحيوان .

اكتشاف هرمون اللبتين

اكتشف هارفى Hervey عام ١٩٥٨ وجود عامل (هرمون) ينظم وزن الجسم عن طريق التأثير على الهيبوثالامس . وقد اقترح من قبل (عام١٩٥٣) أن مكان انتاج هذا الهرمون هو النسيج الدهنى .. وأن دهون الجسم تنظم استهلاك الغذاء. و قد تم توصيل الدورة الدموية جراحيا لفأرين (parabiosis) أحدهما عادى و الآخر سمين (obese) شره للغذاء (hyperphagic) نتيجة تدمير النواة **البطنية الوسطية** للهيبوثالامس (**VMH**) – وقد أدى ذلك إلى ان الفار العادى توقف عن الأكل وفقد وزنه . وتشير هذه النتائج إلى وجود عامل فى الدم (أعطى إشارة شبع **satiety signal**) يمر من الفأر السمين الذى تم فيه تدمير VMH ويؤثر على هيبوثالامس الفأر السليم . كذلك فإن توصيل الدورة الدموية فى فئران مغذاة على غذاء مسبب للسمنةdiet-induced obesity (**DIO**) مع فئران غير سمينة سبب تقليل تناول الغذاء الاختياري ad libitum للفئران غير السمينة ، و يقل المحتوى الدهنى فى جسم الفئران العادية. وعزى هذا إلى "عامل مثبت للطاقة energy stabilizing factor" يحمل فى الدورة الدموية من الفار السمين إلى الفار العادى . ودلت هذه التجارب على أن تنظيم الشهية (وبالتالى إحتياطى الطاقة فى الجسم فى صورة دهون) يتوسطها عامل موجود فى الدم ويعمل على مستوى الهيبوثالامس .

وعادة ما يستعمل نوعين من الفئران كنموذج للسمنة هما الفئران المصابة بمرض البول السكرى diabetic mice (***db/db***) والفئران السمينةobese (***ob/ob***) mice. هذه الفئران شرهة للغذاء , وذات سكر دم عالى , وانسولين الدم بها مرتفع , وسمينة . كلا نوعى الفئران (*db/db*) و(*ob/ob*) هما نتيجة لطفرة جينية (فى جين واحد) ومتشابهة فى المظهر الخارجى . وعند ربط الدورة الدموية فى نوعى الفئران (*db/db*) و(*ob/ob*) جراحيا فإن فئران الـ (*ob/ob*) تصبح ذات مستوى سكر دم منخفض , وتموت من الجوع . وهذا يشير إلى أن هذه الفئران لها جينات مختلفة لكن لها مظهر خارجى متماثل .. وأن الفئران (*db/db*) تنتج عامل فى الدم ينظم تناول الغذاء فى فئران *ob/ob*. لذا فإن فئران *ob/ob* تستجيب إلى "إشارة الشبع" الغير فعالة فى فئران *db/db* .

وفى عام ١٩٩٤ نجح فريدمان Friedman وزملاؤه فى جامعة روكفلر فى تحديد وعزل واستنساخ الجين المسئول عن السمنة (obese gene) . ولاحظ هؤلاء

الباحثون ان جين السمنة فى الفئران العادية (الغير سمينة) يؤدى إلى تخليق بروتين يحتوى على ١٦٧ حمض أمينى .. ويوجد تشابه فى هذا البروتين يبلغ ٨٤ % بين الفئران والانسان . وسمى هذا البروتين اللبتين **leptin** وهى كلمة مشتقة من كلمة يونانية معناها **نحيف thin** (لأنه يمنع السمنة). وأظهر الباحثون أن الفئران السمينة (*ob/ob*) لا ينتج عنها لبتين طبيعي نتيجة وجود طفرة في جين اللبتين (في الشفرة codon رقم ١٠٥) تؤدي إلى انتاج جزئ غير نشط بيولوجيا . وقد أمكن استنساخ جين اللبتين فى الانسان وفى عديد من الحيوانات مثل الماشية والأغنام والخنازير والدواجن .

والمصدر الرئيسى للبتين هو **النسيج الدهنى الأبيض** – لذا توجد علاقة طردية قوية بين كمية الدهون فى الجسم فى الانسان والحيوان ومستوي اللبتين فى الدم . فعند زيادة كمية الدهن فى الجسم (طاقة مخزنة) يزيد اللبتين فى الدم وينشط مراكز الشبع في الهيبوثالامس وبالتالى ينقص تناول الغذاء . أما فى فترة الصيام والجوع يقل مخزون الدهون نتيجة استخدامها كمصدر للطاقة ويتبع ذلك نقص اللبتين وزيادة الشهية للأكل .

الوظائف البيولوجية لهرمون اللبتين

١. أثر اللبتين على الشهية ودهن الجسم (Appetite and Body Fat) : معاملة الفئران السمينة (*ob/ob*) باللبتين يؤدى إلى حدوث نقص سريع (فى خلال ٤ أيام) وكبير (حوالى ٤٠%) فى كمية الغذاء المتناول .. كما يؤدى إلى فقد فى مخازن الدهون بالجسم ويكون مقدار التأثير معتمدا على الجرعة المعطاة . واللبتين له تأثير أقل فى الفئران العادية – ولا تأثير له على الفئران (*db/db*) التى أصبحت سمينة بسبب "نقص حساسية الجهاز العصبى المركزى للبتين".

كما يقل **تناول الغذاء** عند حقن اللبتين فى بطين المخ فى الخنازير وفى الفئران .. مما يدل على تأثير اللبتين على الجهاز العصبى المركزى . وقد أشار بعض الباحثين إلى ارتباط اللبتين المعلم فى الهيبوثالامس .: وإلى قيامه "بتثبيط" تخليق وإفراز الببتيد العصبى neuropeptide - Y (NPY) Y فى الهيبوثالامس. ونظرا لأن NPY ينشط تناول الغذاء ويقلل الإنتاج الحرارى – لذا فمن المعتقد أنه يتوسط بعض تأثيرات اللبتين على الهيبوثالامس .

واللبتين له تأثيرات هامة على **تمثيل الطاقة** فى الحيوانات حيث يزيد استهلاك الأكسجين والنشاط الحركى motor activity .. كما يؤثر مباشرة على الميتوكوندريا لزيادة توليد الحرارة عن طريق تكوين بروتينات بالميتوكوندريا تمنع الإزدواج uncoupling proteins (UCP) . وهذه البروتينات (UCP) تمنع الفسفرة التأكسدية و تنطلق الطاقة كحرارة . كما أن بعض التأثير على تمثيل الطاقة يرجع إلى تنبيه الجهاز العصبى السمبثاوى خاصة مستقبلات بيتا الأدرينرجية فى الأنسجة الدهنية .

٢. أثر اللبتين على التناسل Leptin and Reproduction: معظم المعلومات فى هذا المجال تم الحصول عليها من البحوث على الانسان والفئران.

(أ) أثر التغذية على التناسل: نقص التغذية يبطئ أو يمنع ظهور البلوغ .. ويتعارض مع ظهور الدورة المبيضية الطبيعية فى الإناث – فى حين أن نقص التغذية فى الذكور يصاحبها نقص نشاط الغدد الجنسية hypogonadism ونقص الخصوبة infertility . ويصاحب نقص التغذية نقص إفراز الجونادوتروبينات (FSH و LH).

ويعتقد الكثير من الباحثين أن هرمون اللبتين يعتبر مؤشر للحالة الغذائية التى تسمح ببداية العمليات التناسلية . وكما سبق ينتج اللبتين من النسيج الدهنى الذى يستجيب للتغيرات الغذائية والميتابوليزمية .. حيث يزداد إنتاج اللبتين بزيادة التغذية وزيادة دهن الجسم . وتوجد مستقبلات اللبتين فى البطين الوسطى للهيبوثالامس .. لذا فهى توجد فى أماكن مرتبطة بتنظيم الشهية والتناسل . ويعطى لبتين الدم إشارات دقيقة عن الحالة الغذائية للفرد .

(ب) أثر الوراثة والتغذية على إحداث نقص اللبتين : الفئران *ob/ob* لا تنتج لبتين فعال **وإناثها** عقيمة ولا تصل إلى مرحلة البلوغ . وينخفض فى هذه الحيوانات وزن المبيض والرحم وتركيز الإستيرويدات الجنسية وإفراز الهرمونات المنشطة للغدد الجنسية (LH و FSH) . وحقن هذه الإناث باللبتين المخلق بالهندسة الوراثية ينشط الخصوبة وإفراز الجونادوتروبينات ووزن ووظائف الأعضاء الجنسية الثانوية . كذلك **ذكور** الفئران *ob/ob* منخفضة الخصوبة بدرجة كبيرة – ويقل بها إفراز الجونادوتروبينات ونشاط الغدد الجنسية . ويوجد قليل من الحيوانات المنوية

الناضجة فى قنياتها المنوية فى حين تصبح خلايا ليدج ضامرة . وإعطاء اللبتين لـهذه الذكور يحسن الخصوبة. أى أن إعطاء اللبتين يحسن الحالة التناسلية فى الحيوانـات الغير قادرة وراثيا على تخليق الهرمون.

نقص التغذية undernutrition ينتج عنه حالة تماثل حالة *ob/ob* حيث يثبط إفراز اللبتين ويثبط التناسل . ويمكن علاج أثر نقص التغذيـة علـى التناسـل فـى الحيوانات الغير سمينة بإعطاء اللبتين . فمثلا المعاملة باللبتين تمنع أثر نقص التغذيـة على تأخير التبويض وعلى إنقاص وزن المبيض والرحم فى إنـاث الفـئران الغـير سمينة . كما أن المعاملة باللبتين يزيد مستوى LH والتستسترون فى ذكور الفـئران الصائمة.

(جـ) البلوغ Puberty : المعاملة باللبتين يسرع النضـج الجنسـى فـى الحيوانات سواء عند نقص التغذية أو عند التغذية الكافية – مما يشير إلى أن اللبتيـن يلعب دورا فى بدء البلوغ الجنسى (onset of puberty) تحت الظروف الطبيعيـة . وأظهرت النتائج زيادة تركيز اللبتين فى الدم عند بدء البلوغ فى الفئران .. كما تحدث زيادة مؤقتة فى إفراز اللبتين قبل البلوغ فى الصبيان – مما يشير إلى وجود علاقـة بين زيادة إفراز اللبتين والنضج الجنسى . كذلك من المحتمل أن زيـادة الحساسـية للبتين فى بداية التطور قد تلعب دورا فى تنظيم توقيت البلوغ .

(د) آليات عمل اللبتين على التناسل : وجد مستقبل اللبتيـن فـى النـواة البطنية الوسطية للهيبوثالامس وفى النخامية الأمامية للأغنام، وفى المبيض والرحـم والخصية والنخامية والهيبوثالامس فى الفئران، وفى المبيض والخصية فى الإنسـان . لذا فإن اللبتين يستطيع أن يعمل على أماكن متعددة فى الجـهاز التناسـلى. وينشـط اللبتين إفراز الجونادوتروبينات وينشط إنزيمات فى المبيـض تشـترك فـى تخليـق الإستروجينات . ويزداد وزن الرحم عند معاملة الفئران (*ob/ob*) باللبتين ربما نتيجة زيادة إنتاج الإستروجين من المبيض ، كما تحدث زيادة وزن الحويصلات المنوية فى الذكور نتيجة زيادة إنتاج التستسترون من الخصية .

ويقل إفراز **GnRH** من الهيبوثالامس فى فئران (*ob/ob*) . ويعمـل اللبتيـن على تنشيط إفراز LH فىالفئران المزال منها المبايض والمعاملة بالإستروجين – مما يشير إلى تنشيط مباشر على مستوى النخامية و/ أو الهيبوثالامس . كما ينشط اللبتيـن

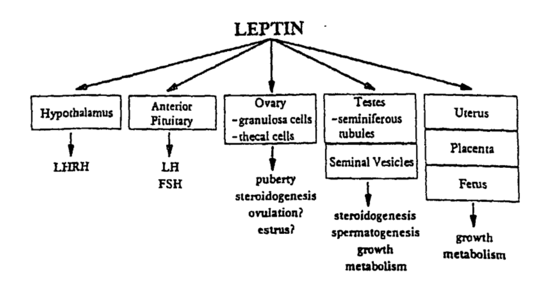
إفراز الجونادوتروبينات مباشرة من خلايا نخامية الفأر والأبقار والخنزير معمليـــا ، وينشط إفراز GnRH من البروز الوسطى median eminence للفئران معمليا .

ومن المعتقد أن أثر اللبتين على إفراز GnRH مـــن الـــهيبوثالامس يتوســطه neuropeptide Y (NPY) . ويتكون NPY من ٣٦ حمض أمينى .. وهو ببتيــد عصبى يفرز من مناطق من الهيبوثالامس تشترك فى تنظيم تناول الغذاء . وبعكـــس اللبتين فإن NPY منشط فعال لتناول الغذاء ومثبط لإفراز الجونادوتروبينات . نقــص التغذية يزيد تكوين NPY فى الهيبوثالامس ويزيد تركيزه فى السائل المخى الشوكى. ويعتقد أن زيادة إنتاج NPY تقلل نشاط الخلايا العصبيـــة المفــرزة لـــ GnRH . وإعطاء اللبتين يثبط تكوين NPY فى الهيبوثالامس – وبالتالى يمنع تثبيـــط إفــراز GnRH . وقد وجدت مستقبلات اللبتين فى الخلايا العصبية المنتجة لـ NPY فـــى هيبوثالامس الفئران .

ملخص تأثيرات اللبتين على العمليات التناسلية موضحة فى شكل (١٤ – ٤).

٣. أثر اللبتين على إفراز الإنسولين والكورتيزول : توجــد مســتقبلات اللبتين فى خلايا -β فى جزر البنكرياس .. ويؤثر اللبتين بطريق مباشر "لتثبيط إفراز الإنسولين" من خلايا -β . كما يقوم اللبتين بتنظيم إفراز الكورتـــيزول مـــن قشـــرة الأدرينال – فعند تركيز (١٠٠ نانوجرام/مل) وهو التركيز الموجود فى دم الإنســـان السمين يقوم اللبتين "بإنقاص إفراز الكورتيزول" بمقـــدار ٥٢% مـــن خلايـــا قشـــرة الأدرينال معمليا .

٤. أثر اللبتين على تكوين مركبات الدم (Hematopoiesis) : توجــد مستقبلات اللبتين فى الأنسجة المنتجة لمركبات الدم . ويشجع اللبتين تكويـــن كـــرات الدم المحببة granulocytes والخلايا الملتهمة macrophages – كما أنـــه يعمـــل بالتآزر مع الإرثروبويتين فى تنشيط عملية تكوين كرات الـــدم الحمـــراء . وتجـــدر الإشارة إلى إكتشاف اللبتين فى لبن الأم – وإلى أن مستواه فى اللبـــن يتناســـب مـــع مستوى اللبتين فى دم الأم ومع نسبة الدهن فى جسم الأم . كما أن اللبتين قـــد يؤثـــر على بدء مناعة القناة الهضمية أو تطورها الوظيفى .. وأن اللبتين فى اللبن قد يوفـــر الصلة بين دهن الأم ونمو وميتابوليزم الوليد الصغير .



شكل (٤-١٤) : تأثيرات اللبتين على العمليات التناسلية.

٥. دور اللبتين فى الإستجابة للإلتهابات الحادة **(Acute Inflammatory Response)** : فقد الشهية والحمى من أهم الأعراض الفسيولوجية للعدوى والإلتهابات والتى غالبا ما يسبقها فى المخ زيادة مستوى الوسائط الخلوية (cytokines) السابقة للإلتهاب . ونظرا لأن اللبتين يعتبر منظم (سلبى) قوى لتثبيط تناول الغذاء ومنظم (إيجابى) قوى لتنشيط إنتاج الحرارة .. فإن السؤال الذى ينشأ هو هل اللبتين يؤدى إلى فقد الشهية أو إلى زيادة معدل التمثيل الأساسى خلال العدوى ؟ وقد لوحظ فى الفئران أن الحقن بالسموم الداخلية endotoxin وببعض الوسائط الخلوية السابقة للإلتهاب يعطل النقص الطبيعى فى لبتين الدم نتيجة الجوع .. ويسبب زيادة موازية فى اللبتين بالدم متزامنة مع نقص تناول الغذاء .

وزيادة تركيز اللبتين فى الدم إستجابة للإلتهاب أو العدوى قد يكون متعدد الأغراض متضمنا تنظيم تناول الغذاء ومعدل التمثيل الغذائى ووظائف الخلايا الملتهمة ، وإحداث تكاثر وتشكل الخلايا المناعية .

التنظيم الهرمونى لتخليق وإفراز اللبتين

يلعب **الإنسولين** دورا فى تنظيم مستويات اللبتين – فزيادة إنسولين الدم يزيد مستويات اللبتين بعد ٣ – ٥ ساعات فى الفئران والإنسان ، كما أن تعريض خلايا دهنية من الفئران للإنسولين معمليا لمدة ١٢ – ٤٨ ساعة يزيد تخليق اللبتين. وتوجد تغيرات يومية diurnal variations فى مستويات اللبتين فى الدم فى الفئران والإنسان .. "وتزداد هذه المستويات فى المساء" . فى الفئران تحدث هذه الزيادة مع بداية الزيادة فى تناول الغذاء (فى المساء) وتمنع هذه الزيادة عند الصيام .. لكن تحدث الزيادة مرة أخرى بعد وجبة غذائية أو بعد الحقن بالإنسولين. وفى الإنسان لا تعتمد هذه الزيادة المسائية على التغذية مما يشير إلى إختلاف آليات التنظيم فى الإنسان عنه فى الفأر . وتتغير تركيزات اللبتين فى دم الإنسان بطريقة نبضية pulsatile . ولا يخزن اللبتين داخل الخلايا المنتجة له .

والجلوكوكورتيكويدات **glucocorticoids** كذلك لها دور فعال فى تنظيم إفراز اللبتين . إعطاء الكورتيزول للحيوان (in vivo) أو تحضينها مع خلايا دهنية معمليا تسبب زيادة إفراز اللبتين . وكما سبق فإن اللبتين يثبط تخليق الكورتيزول فى خلايا الأدرينال .. أى يوجد بينهما علاقة تغذية رجعية سالبة negative feedback loop .

ويثبط إفراز اللبتين من الخلايا الدهنية بواسطة **الإبنفرين** أو مشابهاته ، أو بواسطة التعرض **للبرد** ، أو بواسطة dibutyryl **cyclic AMP**.

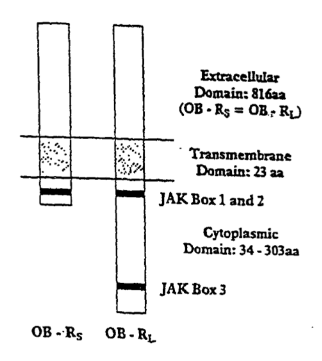
مستقبلات اللبتين ونقل الإشارة والبروتينات الرابطة

كان من المعتقد فى البداية أن تأثير اللبتين يتم فقط من خلال تفاعل الهرمون مع مستقبلاته "فى الهيبوثالامس" فى مناطق تنظيم الشهية والتمثيل الغذائى والتناسل – لكن تم إكتشاف تأثيرات مباشرة عديدة للبتين على أنسجة هدف سطحية خارج الجهاز

العصبى المركزى . وبدأت أبحاث إستكشاف مستقبلات اللبتين عقب إكتشاف ووصف اللبتين . وبإستعمال اللبتين المعلم وجد أن هيبوثالامس الفئران تستطيع ربط قدر كبير من اللبتين .. وإستطاع هؤلاء الباحثون عزل مستقبلات للبتين (OB-R) على أسطح الخلايا . ووجد أن هذه المستقبلات مشابهة لمستقبلات الوسائط الخلوية cytokine والتى تضم مستقبلات لهرمون النمو والبرولاكتين والإنترليوكين (interleukin-6) والعامل المثبط لسرطان الدم leukemia inhibitory factor . وعموما فإن مستقبلات اللبتين لها مقطع خارجي extracellular domain طوله حوالى ٨١٦ حمض أمينى ، ومقطع داخل غشاء الخلية transmembrane domain يحتوى على ٢٣ حمض أمينى. أما المقطع السيتوبلازمى cytoplasmic domain فيختلف فى الطول – فهناك مستقبلات تحتوى ٣٤ حمض أمينى فى حين أن هناك صور أخرى لها مقطع طويل مقداره ٣٠٣ حمض أمينى (شكل ١٤–٥) . وتوجد النهاية الأمينية (NH_2) خارج الغشاء الخلوى أما النهاية الكربوكسيلية (COOH) فتوجد داخل السيتوبلازم .

المستقبل الوحيد ذو المقطع السيتوبلازمى الطويل يسمى $OB\text{-}R_b$ ، فى حين أن المستقبل ذو المقطع السيتوبلازمى القصير يضم خمسة صور هى $OB\text{-}R_a$ و $OB\text{-}R_{c\text{-}f}$. وهذه الصور الستة من مستقبل اللبتين تنشأ من وصلات متعاقبة من m-RNA من جين واحد .

كل الصور الستة لمستقبل اللبتين متشابهة فى المقطع الخارجى الذى يرتبط مع الهرمون . وهناك صور أربعة ذات مقطع داخلى قصير ($OB\text{-}R_a$, $OB\text{-}R_c$, $OB\text{-}R_d$, and $OB\text{-}R_f$) لها جزء خارجى وجزء وسطى وجزء داخلى قصير يحتوى منطقة الصندوق الأول "Box1" لربط بروتين الكيناز البادئ Janus kinase (JAK) . أما الصورة القصيرة من المستقبل ($OB\text{-}R_e$)-فتحتوى على المقطع الخارجى فقط وتمثل الصورة "الذائبة" من المستقبل . الصورة $OB\text{-}R_a$ توجد بتركيز عالى فى الهيبوثالامس (فى التعقيد المشيمى choroid plexus) والرئة والكلية . وتعتبر الكلية المكان الرئيسى لهدم اللبتين حيث يهدم بها نحو ٨٠% من الهرمون فى دم الإنسان . ومعظم المستقبلات الموجودة فى غدة الأدرينال من النوع القصير ($OB\text{-}R_a$) وتكثر فى نخاع الأدرينال مما يدل على التأثير المباشر للبتين على إفراز الإبنفرين .



شكل (١٤-٥): رسم توضيحى لمستقبلات اللبتين (شرح مفصل لهذه المستقبلات مبينة فى الفقرات السابقة).

الصورة الطويلة من مستقبل اللبتين ($OB\text{-}R_b$) توجد أساسا فى مناطق معينة من الهيبوثالامس (فى أنوية arcuate, DMH, VMH, PV) .. وهى مناطق لها علاقة بتنظيم الشهية ووزن الجسم .

ورغم وجود اللبتين (كما أن إرتباط اللبتين لا يتغير) فى الفئران *db/db* فإن هذه الفئران يوجد بها مستقبلات للبتين لها تركيب مختلف مما يؤدى إلى عدم تنشيط مسلك "نقل الإشارة وتنشيط النسخ signal transducers and activators of tanscription (STAT)" . أما فئران Zucker السمينة *(fa/fa)* fatty rats فتحدث فيها طفرة فى الجزء الخارجى من المستقبل (Gln ← Pro فى الموقع ٢٦٩)

.. وهذه لا تغير الإرتباط مع الهرمون لكن تنقص عدد المستقبلات على سطح الخليـة بمقدار ٦ إلى ٨ أضعاف وبالتالى تقل الحساسية للبتين . وعليه فإن مستقبل اللبتين يوجد فى عدة صور مسئولة عن نقل إشارة اللبتين – والتغير فى هذه الصورة الطويلة النشطة للمستقبل ينتج عنها عدم الإستجابة للبيتين leptin resistance فـى الفـئران (*fa/fa* rats و *db/db* mice).

والصورة الطويلة للمستقبل ($OB-R_L$) ربما هى التى تستطيع توصيل إشـارة اللبتين. على أن وجود الصور القصيرة ($OB-R_S$) فى معظم الأنسجة السطحية التـى يؤثر عليها اللبتين تشير إلى أن المستقبل القصير قد يتوسط أيضا فعل اللبتين فى عديد من الأنسجة . وعموما فيبدو أن كلا الصورتين مـن مسـتقبلات الليتيـن (الطويلـة والقصيرة) لها قدرة على التوسط فى نقل إشارة الهرمون . ورغم أن الصور القصيرة لها قدرة ضعيفة على نقل الإشارة فإن إنتشارها الكبير نسبيا فى عديد مـن الأنسـجة خارج الهيبوثالامس ربما يجعلها تتوسط آثار معينة للبتين على الأنسجة السـطحية . ظاهرة السمنة والخلل الفسيولوجى المرتبط بها والواضحة فى الفئران *db/db* قد تعود إلى ضعف أو تغير عملية نقل الإشارة نتيجة غياب مستقبلات اللبتين الطويلـة فـى الهيبوثالامس.

وتوجد **البروتينات الرابطة** للبتين فى السيرم فى القوارض والإنسـان – حيـث تعمل البروتينات الرابطة على ربط الهرمونات الحرة وحمايتها مـن الـهدم وإطالـة نصف عمرها فى الدم . كما أنها تساعد على توفير إحتياطى جاهز مـن الـهرمون ليحل محل الهرمون الغير مرتبط الذى إنتهت فعاليته . ورغم الإعتقاد بأن الـهرمون المرتبط غير فعال بيولوجيا ، فإن معقد (البروتين ، الهرمون) قد يظهر زيـادة فـى النشاط البيولوجى .. كما أن البروتينات الرابطة بمفردها قد تظهر تأثيرات بيولوجية . ويرتبط اللبتين تنافسيا مع ثلاث بروتينات على الأقل "فى سيرم القـوارض" أوزانـها الجزيئية ٨٥ ، ١٧٦ ، ٢٤٠ كيلو دالتون – ومع بروتينيـن فـى "سـيرم الإنسـان" أوزانهم ١٧٦ ، ٢٤٠ كيلو دالتون . وقد لوحظ أن البروتينات الرابطة تقل كثيرا فـى سيرم الفئران *ob/ob* و *db/db* وتلك السمينة نتيجة زيـادة التغذيـة (DIO) – وأن اللبتين الحر يزداد فى الإنسان السمين . كما وجد بعض العلمـاء سـتة أنـواع مـن البروتينات الرابطة فى سيرم الإنسان أوزانـها الجزيئيـة ٦٨ ، ٧٥ ، ٨٠ ، ١٠٠ ، ١٣٠ ، ٢٨٠ كيلو دالتون – وأن نسبة اللبتين المرتبط مع البروتينات الرابطة تقل فى

الأفراد السمينة . وعليه فيبدو أن اللبتين الموجود بالدم يرتبط مع بروتينات السيرم وأن الكمية المرتبطة ينظمها عوامل غذائية وهرمونية .

ويتم فعل الهرمون بارتباطه مع المستقبل على غشاء الخلية الهدف وهذا ينشط عملية إزدواج المستقبل (تكوين homodimers أى يرتبط جزئ واحد من الهرمون مع جزيئين من المستقبل) . وبعد إرتباط الهرمون بالمستقبل وإزدواج المستقبل تنتقل عملية التنشيط عبر الجزء الغشائى من المستقبل ثم إلى الجزء السيتوبلازمى وهذا ينشط فسفرة إنزيم التيروسين كيناز السيتوبلازمى (الكيناز البادئ ,Janus Kinase JAK) . الإنزيم JAK المنشط يساعد على فسفرة تيروسينات معينة فى المستقبل وكذلك بروتينات خلوية أخرى تضم **STAT** وهى عوامل نسخ – وفسفرة عوامل النسخ هذه بواسطة JAK يتبعها إزدواجها ونقلها إلى النواة للقيام بعمليات التنظيم . ونقل إشارة اللبتين لا تعتمد فقط على نظام JAK-STAT. فبعض المستقبلات ترتبط بإنزيم mitogen-activated protein kinase (**MAPK**) وكذلك إنزيم [phosphatidyl inositol-3 (**PI-3**) kinase] .

وبالرغم من أن اللبتين ينتج فقط فى "الخلايا الدهنية والمشيمة" فإن مستقبلات اللبتين توجد فى معظم الأنسجة . الصورة الطويلة من المستقبل تسود فى الهيبوثالامس ولا توجد فى معظم الأنسجة الأخرى – فى حين أن الصور القصيرة أكثر إنتشارا فى الجسم . ومن المعتقد أن بعض صور المستقبل تشترك فى إنتقال اللبتين فى الدم وفى مروره خلال الحاجز الدموى فى المخ blood-brain barrier .

عدم الإستجابة للبتين Leptin Resistance

حدوث طفرات فى جين اللبتين وجينات مستقبلات اللبتين تسبب سمنة شديدة فى الفئران – وربما فى الإنسان . الخلل فى **مستقبل اللبتين** هو السبب الرئيسى للخلل فى فعل اللبتين . والخلل فى المستقبل أو فى إرسال الإشارة إلى المخ قد ينتج عنه عدم الإستجابة للبتين كما فى حالة *db/db* mice .

وقد يحدث خلل فى مكونات الدم تؤدى إلى عدم الإستجابة للبتين . ويوجد اللبتين فى دم الفأر mouse مرتبطا بثلاثة أنواع من البروتينات على الأقل . وفى الفئران والإنسان النحيفة يوجد معظم اللبتين فى الدم فى صورة مرتبطة – كما أن هناك علاقة طردية بين اللبتين الحر وزيادة السمنة . ومن المحتمل أن الصورة

المرتبطة من اللبتين هى الصورة النشطة بيولوجيا – و (أو) أنها الصـورة اللازمـة للإنتقال عَبر الحاجز الدموى فى المخ .

اللبتين والإنتاج الحيوانى Leptin and Animal Production

السمنة فى حد ذاتها ليست مشكلة تواجه مربى حيوانات المزرعة – لكن تحسين تركيب الذبيحة وسرعة ودرجة التسمين والكفاءة الغذائية وكميـة الغـذاء المتنـاول والكفاءة التناسـلية كلها صفات ترتبط بالوراثة ولها أهميتـها لمربـى الحيوانـات . واللبتين ربما يمثل واحدا من الأدلة الوراثية (genetic markers) التى قد تسرع فى الإنتخاب الوراثى لتحسين صفات حيوانات المزرعة.

وتأثير اللبتين على تمثيل الطاقة فى الحيوان لا يرتبط إيجابيا مع كفـاءة إنتـاج الحيوان . ونظرا لأن اللبتين يسرع إستهلاك الأكسـجين وبالتـالى توليـد الحـرارة thermogenesis ومعدل التمثيل الغذائى عن طريق منع عملية الفسـفرة التأكسـدية فإن إستعمال اللبتين أو مشابهاته يكون عديم الفائدة . وللإستفادة من تأثير اللبتين علـى تمثيل الطاقة فإن إستعمال مضادات اللبتين leptin antagonists لها فائدة إيجابيـة . وقد أكتشف نوع من طفرات اللبتين تحدث فى حامض أمينى واحد من الجزئ – وهذا المضاد يحدث زيادة فى وزن الفئران (mice) .. وقد يوفر الإستفادة فى زيادة سرعة النمو والترسيب المبكر للدهون فى الحيوانات ذات الأهمية الإقتصادية .

وهناك تأثيرات واضحة للبتين على العمليات التناسلية . وعلاقة النسيج الدهنـى بالجهاز التناسلى من خلال اللبتين علاقة كاملة حيث تتضمن كـل أجـزاء الجـهاز التناسلى : الهيبوثالامس والنخامية والمبيض أو الخصية . بالإضافة لذلك فإن اللبتيـن قد يتدخل فى تنظيم عملية الميتابوليزم فى الجنين والمشـيمة والرحـم . والتـأثيرات المتعددة للبتين على التناسل وعلى تطور الجنين يجعلـه أحد هرمونـات التناسـل الحقيقية. وقد يفيد هذا الهرمون فى إحداث البلوغ المبكر فى الحيوانات الصغيرة السن والتى تميل قليلا إلى النحافة – كما يمكن إستعماله لتقصير الفترة من الولادة إلى بداية ظهور الشياع . وهذه التأثيرات وكذلك دور اللبتين المحتمل فى نمو وتطور الجنيـن يزيد الكفاءة التناسلية فى الحيوانات المزرعية.

التطبيقات الطبية المحتملة لهرمون اللبتين

Potential Medical Applications for Leptin

حجم الخلية الدهنية يحدد تخليق اللبتين – فالخلايا الدهنية الكبيرة تخلـق كميـة أكبر من اللبتين عن الخلايا الدهنية الصغيرة حتى تلك المستخلصة من نفس الفـرد. ومعظم حالات السمنة فى الإنسان تصاحبها زيادة مستوى اللبتين فى الدم . وحيث أن الأثر المتوقع للبتين هو إنقاص تناول الغذاء والطاقة وزيادة إستهلاكها – لـذا فـإن معظم السمنة فى الإنسان سببها "عدم الحساسية للبتين الجسم" . والعلاج المناسب فـى هذه الحالات هو توفير عقار يؤخذ عن طريق الفم لتحسين فعل اللبتين.

إكتشاف مستقبل اللبتين تارتجليا ومساعدوه عام ١٩٩٥ كان خطوة هامة لفـهم كيفية عمل اللبتين . ومن الممكن الآن تفسير سبب المشاكل التناسلية فى حالة النحافـة الشديدة أو السمنة الشديدة فى النساء .. التى قد يحدث عندهن نقص إفراز اللبتيـن أو عدم الإستجابة للبتين على التوالى . كما أن لزوم تراكم كميات حرجة من الدهن فـى الجسم لبدء عملية البلوغ قد يفسر بالحاجة إلى الوصول إلى تركيز كافى من اللبتيـن لتنشيط محور (الهيبوثالامس – النخامية – الغدد الجنسية) .

ومعظم الأفراد السمينة تنتج كميات كافية من اللبتين . لكن قد يحدث خلل فـى الدم مثل وجود أجسام مضادة للبتين leptin antibodies .. أو مضـادات اللبتيـن leptin antagonists . كما قد يحدث خلل فى مستقبل اللبتيـن leptin receptor (كما فى حالة *db/db* mouse، أو *fa/fa* rat) – أو خلل فى نقل الإشارة إلى المخ.

ومن الممكن توقع أثر اللبتين فى علاج السمنة فى الإنسان من المعلومات عـن علاج السمنة فى الفئران (mice) . فالفقد فى الوزن عند إعطـاء اللبتيـن للفـئران يختلف بدرجة كبيرة : فأكثرها حساسية للبتين هى ***ob/ob* mice** التى لا تحتوى على لبتين فى جسمها ، فى حين أن ***db/db* mice** لا تستجيب بالمرة للبتين المعطى مـن الخارج حيث لا تحتوى على مستقبلات اللبتين . أما الفئران الطبيعية والفئران السمينة نتيجة الغذاء diet-induced obesity (DIO) فهى متوسطة الإسـتجابة . وقياسـا على هذه المعلومات فى الفئران فإن أغلبية الأفراد السمينة فى الإنسـان ستسـتجيب لإعطاء اللبتين بطريقة مشابهة لما يحدث فى DIO mice ؛ فى حين أن نسبة ضئيلـة فى الإنسان لن تستجيب بالمرة للبتين (فى حالة حدوث طفرة فـى مسـتقبل اللبتيـن وتشابه *db/db* mice التى لا تحتوى على مستقبلات اللبتين) ؛ كما أن هنـاك نسـبة

ضئيلة أخرى ستكون حساسة بدرجة كبيرة للبتين وهم يمثلون الأفراد الذى يحدث لـهم نقص فى إنتاج اللبتين (مثل *ob/ob* mice التى لا تحتوى على لبتين فى جسمها) .

□□□

الإندورفينات Endorphins

فى عـام ١٩٦٥ إكتشف Li فى نخامية البقر ببتيـد أسـماه بيتا ليبو تروبيـن **β-lipotropin (β-LPH)** بسبب تأثيره على النسيج الدهنى . واكتشفت المستقبلات الأفيونية **opiate receptors** فى المخ-وهذه ميزت عن طريق تفاعلها مع مؤديـات الأفيون مثل المورفين morphine ، ومضادات الأفيون مثل النالوكسون naloxone (**شكل ١٤-٦**) . ثم عزل ببتيدين من مخ البقر يتكون كل منهما من خمسة أحمـاض أمينية ولها نشاط مسكن – وتختلف عن بعضها بحامض أمينى واحـد عنـد النهايـة الكربوكسيلية (met أو leu) وسمى هذين الببتيدين الإنكفالينات **enkephalins** (**شكل ١٤-٧**) .. وأحد هذين الببتيدين (methionine-enkephalin) عبارة عن جزء من β-LPH (شكل ١٤-٨) . كما عزلت مجموعة من المواد من المخ والنخاميـة لـها نشاط مسكن للألم ووزنها الجزيئى أكبر من الإنكفالينات وتماثل فى التركيب سلسـلة الأحماض الأمينية من ٦١ – ٩١ فى β-LPH وتحتوى فى تركيبـها علـى met-enkephalin وسمى هذا الببتيد بيتا اندورفين **β-endorphin** (الإسم مشـتق مـن endogenous morphine- like) . كذلك تم عزل ببتيد أفيونى (مخدر) آخر مـن النخامية الخلفية سمى الدينورفين **dynorphin** وهو مكون من ١٧ حمـض أمينـى ويحتوى جزيئه من النهاية الأمينية N-terminus علـى leu-enkephalin (**شـكل ١٤-٩**) . وفاعلية هذا الببتيد أعلى من أى من الببتيدات الأخرى فى الجسم المسـكنة للألم analgesic لكن دوره الفسيولوجى غير معروف.

تخليق الإندورفينـات : خلايـا corticotrophs و melanotrophs فـى النخامية تنتج بروتين كبير يحتوى جزيئه علـى β-LPH و ACTH وسـمى هـذا البروتين البروأوبيوميلانوكورتين pro-opiomelanocortin (**POMC**) (شكل ٤-٤ الباب الرابع) .. وهو مادة بادئـة لتكويـن β-endorphin و ACTH . ويوجـد POMC داخل الحبيبات المفرزة فى هذه الخلايا ويعمـل كبـادئ هرمـون لإنتـاج

ACTH فى النخامية الأمامية .. ولتكوين α-MSH فى الفص الأوسط (β-MSH توجد كذلك فى الفص الأوسط وهى جزء من β-LPH) .

وتهدم الإنكفالينات بسهولة بواسطة الإنزيمات المحللة للبروتين ، أما البيتا إندورفين فهى أكثر ثباتا من الإنكفالينات .

شكل (١٤-٦): تركيب أحد مؤديات مستقبل أفيونى (المورفين) .. ومضاد لمستقبل أفيونى (النالوكسون).

آليات عمل الإندروفينات Endorphins

الإندروفينات تعدل (تقلل) سرعة تهيج excitability عديد من الخلايا العصبية فى الجهاز العصبى المركزى .. وتحدث نفس الآثار بواسطة المورفين والإيتورفين (مؤديات مخدرة) . وتمنع هذه الآثار وكذلك آثار met-enkephalin بواسطة naloxone .

المستقبلات الأفيونية (المسكنة) opiate receptors تقع قبل التشابك presynaptically فى بعض الألياف العصبية . وتعمل الإندورفينات على هذه المستقبلات بتقليل إفراز الدوبامين (DA) والناقلات العصبية الأخرى . وتختلف أماكن هذه المستقبلات مما يشير إلى توسطها وظائف فسيولوجية مختلفة. وباستعمال طرق دوائية وبيوكيميائية وجد أن هذه المستقبلات تنقسم إلى عدة أنواع متميزة :

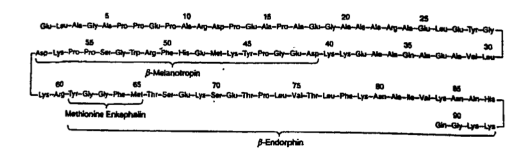
$$NH_2-\underset{\text{Tyr}}{CH}(CH_2C_6H_4OH)-CO-NH-\underset{\text{Gly}}{CH_2}-CO-NH-\underset{\text{Gly}}{CH_2}-CO-NH-\underset{\text{Phe}}{CH}(CH_2C_6H_5)-CO-NH-\underset{\text{Met}}{CH}(CH_2CH_2SCH_3)-COOH$$

Methionine Enkephalin

$$NH_2-\underset{\text{Tyr}}{CH}(CH_2C_6H_4OH)-CO-NH-\underset{\text{Gly}}{CH_2}-CO-NH-\underset{\text{Gly}}{CH_2}-CO-NH-\underset{\text{Phe}}{CH}(CH_2C_6H_5)-CO-NH-\underset{\text{Leu}}{CH}(CH_2CH(CH_3)CH_3)-COOH$$

Leucine Enkephalin

شكل (١٤-٧): التركيب الجزيئى للانكيفالينات (Met-&Leu-enkephalkins).



شكل (١٤-٨): التركيب الجزيئى لليبوتروبين (β-LPH) موضحا مركبات Met-enkephalin ، β-endorphin و β-MSH.

Tyr–Gly–Gly–Phe–Leu–Arg–Arg–Ile–Arg–Pro–Lys–Leu–Lys–Trp–Asp–Asn–Gln

شكل (١٤-٩) :التركيب الجزيئى للدينورفين (Dynorphin) .

(١) **مستقبلات ميو mu (µ) receptors** . وتتوسط الآثار المسـكنة للألـم analgesic actions .. وتنظم بواسطة met-enkephalin .

(٢) **مستقبلات دلتا delta (δ) receptors** . وتتوسـط السـلوك الإنفعـالى emotional behavior وتنظم بواسطة leu-enkephalin .

(٣) **مستقبلات كابا kappa (k) receptors** . وتنظم بواسطة dynorphin.

وجود هذه المستقبلات الأفيونية المختلفة التى تتوسط آثار فسـيولوجية مختلفـة يشير إلى إحتمال (والأمل فى) تطوير عقاقير مخدرة opiate drugs التى لها آثـار مسكنة للألم ولا تسبب الإدمان addiction . وكما هو الحال فى الهرمونات الببتيديـة فإن الإندورفينات تعمل عن طريق :

(١) تثبيط إنزيم الأدينيـل سـيكلاز adenylate cyclase (AC) ونقص إنتاج cyclic AMP . لكن مع إستعمال المخدر لفـترة تـزداد الحاجـة "لجرعات أعلى" لإنقاص cyclic AMP إلى المستويات التى تم الحصول عليها فـى البداية بواسطة المخدر . وسبب ذلك أن الخلايا أصبحت أكثـر تحمـلا **tolerant** لفعل العقار – حيث أن الخلايا تخلق كميات أكبر من إنزيم AC .. وعند عدم تنـاول المخدر (إزالته من الخلايا) تزداد مستويات cyclic AMP فى الخلية بدرجة كبـيرة وتستجيب بشدة للهرمونات الأخرى المنشطة . وهذا الإنتاج الزائد من cyclic AMP يفسر العلاقـة البيوكيميائيـة لأعـراض الإنسـحاب (الإنقطـاع) **withdrawal symptoms** التى تلاحظ فى المدمنين عند عدم تناول العقاقير المخدرة .

(٢) كذلك فإن العقاقير والببتيدات المخدرة تؤثر على الأنسجة العصبية عن طريق تنشيط إنتاج **cyclic GMP**.

الإختلالات الفسيولوجية

عند حقن القوارض بصفة مستمرة (infusion) بالإندورفينات يظهر عليها أعراض التحمل tolerance **والإعتماد dependence** بالنسبة للمخدر . كذلك فإن الحيوانات **تنتقل للإعتماد cross-dependent** على المورفين (والعكس بالعكس) . وسبب ذلك هو تطابق مستقبلات العقاقير المخدرة (المورفين) والببتيدات المخدرة (endorphins) . ومن المحتمل أن مدمنى الهيروين عند مرحلة معينة من الإدمان يعانون من نقص الإندورفينات – حيث يعمل الهيروين عن طريق التغذية الرجعية المثبطة NFB بمنع إنتاج الإندورفينات من المخ أو النخامية .. وبالتالى يعانى المدمن من نقص هرمونى حقيقى (الإندورفينات) .

الإضطراب العقلى psychosis الذى يحدث فى مرض **الشيزوفرانيا** (إنفصام الشخصية) يحدث نتيجة زيادة **إنتاج الدوبامين DA** .. وبالتالى زيادة تنشيط مستقبلات الدوبامين . النالوكسون (وهو أحد مضادات الأفيون) يغير بعض أعراض الشيزوفرانيا .. وهذا يشير إلى إحتمال وجود دور للإندورفينات (endorphins) فى ظهور أعراض الشيزوفرانيا .

المراجع

Chiras,D.D. Human Biology – Health, Homeostasis and the Environment. West Publishing Co., St. Paul (1995).

Griffin, J. E., and S. R. Ojeda (Eds). Textbook of Endocrine Physiology. Oxford Univ. Press (1996).

Guyton,A.C. Textbook of Medical Physiology. W. B. Saundres, Philadelphia (1991).

Hadley, Mac E. Endocrinology. Prentice – Hall, New Jersey (1996).

Hafez,B., and E.S.E. Hafez (Eds.). Reproduction in Farm Animals. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. (2000).

Lawrence,T.L.J., and V.R. Fowler. Growth of Farm Animals. CAB International, UK (1997).

Martin, C. R. Textbook of Endocrine Physiology. The Williams & Wilkins Co., Baltimore (1976).

Mc Donald, L. E., and M. H. Pineda. Veterinary Endocrinology and Reproduction. Lea & Febiger, Philadelphia (1989).

O'Riordan,J.L.H., P.G.Malan, and R. P. Gould (Eds.). Essentials of Endocrinology. Blackwell Scientific Publications,Oxford (1988).

Paxton,M.J. Endocrinology. Wm.C.Brown Publishers, Dubuque, Iowa (1986).

Sawin,C.T. The Hormones - Endocrine Physiology. Little, Brown & Co., Boston (1969).

Swenson,M.J. (Ed.). Duke's Physiology of Domestic Animals. Cornell Univ. Press, Ithaca, New York. (1984).

Turner,C.D. General Endocrinology. W. B. Saunders, Philadelphia (1966).

Vander,A.J., J.H. Sherman, and D. S. Luciano.Human Physiology. Mc Graw-Hill, Inc., New York (1994).

Zarrow,M.X., J.M.Yochin, and J.L.Mc Carthy. Experimental Endocrinology. Academic Press, Inc., New York (1964).

Caro, J. F., M. K. Sinha, J. W. Kolaczynski, P. L. Zhong, and R.V.Considine. Leptin : the tale of an obesity gene. Diabetes 45: 1455 – 1462 (1996).

Hossner, K. L. Cellular, molecular and physiological aspects of leptin : potential application in animal production. Can.J. Anim. Sci. 78 : 463 – 472 (1998).

Housekneckt,K.L., C.A.Baile, R.L.Matteri, and M.E.Spurlock. The biology of leptin . A review. J. Anim. Sci. 76 : 1405 – 1420 (1998).

Min,S.H., V.C.Farr, J.Lee, C.G.Prosser, G.J.S.Cooper, and S.R.Davis. Metabolic effects of amylin in lactating goats. J.Aim. Sci. 77 : 1241 – 1248 (1999).

Ramsay,T.G., X.Yan, and C. Morrison. The obesity gene in swine : sequence and expression of procine leptin. J. Anim. Sci. 76 : 484 - 490 (1998).

محمد صفوت عبد المجيد جادو . فسيولوجيا الغدد الصماء . جولدن ستار للطباعــــة، القاهرة (١٩٩٦).

مدحت حسين خليل محمد . علم الغدد الصماء . مكتبة المدينة ، العيـــن ، الإمـــارات العربية المتحدة (١٩٩٧).

رقم الإيداع ٨٢٥٧ / ٢٠٠١
I.S.B.N. 977 - 03 - 0899 - 4

مركز الدلتا للطباعة

٢٤ شارع الدلتا - اسبورتنج - الإسكندرية

ت: ٥٩٠١٩٢٣ (٠٣)

هذا الكتاب

علم الغدد الصماء Endocrinology علم حديث نسبيا عرف كعلم مستقل عن العلوم البيولوجية الأخرى فى بداية القرن العشرين. ومنذ ذلك التاريخ ظهر كم هائل من البحوث فى مجال الهرمونات وعلاقتها بالعمليات الفسيولوجية وبالأمراض التى تصيب الإنسان وغيره من الكائنات الحية. وصاحب ذلك إهتمام كبير بعلاقة الهرمونات بخصوبة وانتاجية الحيوان الزراعى من اللحم واللبن بهدف رفع كفاءته التناسلية والإنتاجية.

ويهتم هذا الكتاب باستعراض وإيضاح أهم الهرمونات المفرزة من غدد وأنسجة جسم الكائن الحى مع بيان دورها الحيوى وفعاليتها ومصيرها داخل الجسم. ويناقش الكتاب أسس آليات التنظيم الهرمونى للعمليات الفسيولوجية على المستوى الخلوى والجزيئى. كما تشمل المناقشة الإمكانيات الم[illegible] لاستخدام الهرمونات فى المجالات الطبية والإنتا[illegible] ويفيد هذا الكتاب الطالب الذى يدرس علم ا[illegible] الصماء.. أو المتخصص فى مجال الطب البشـ[illegible] البيطرى وفى المجال الزراعى.